

Samuel Mettler

Ferrum – ein Mineralstoff im Sport

Zusammenfassung

Eisen spielt als essenzieller Bestandteil des Häm- und Myoglobins sowie von verschiedenen Enzymen eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel. Da ein Eisenmangel die Leistungsfähigkeit beeinträchtigen kann und Eisenmangel den verbreitetsten bekannten Mangel eines einzelnen Nährstoffs darstellt, ist es nicht überraschend, dass die Sportwelt auf das Eisen sensibilisiert ist. Dabei stellen sich aber bei der klinischen Diagnostik, besonders bei Sportlern, einige Probleme. Die Diagnose eines Eisenmangels bei Athleten wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Ferritin ist der am häufigsten verwendete Parameter, um den Eisenstatus zu ermitteln. Daneben sollten aber noch weitere Marker gemessen werden, denn ein Marker kann durch verschiedene Faktoren verändert sein, so dass daraus falsche Rückschlüsse auf die Eisenversorgung des Athleten gezogen werden könnten. Eisensupplemente sollten möglichst wenig und auf jeden Fall nur unter medizinischer Kontrolle verwendet werden, denn die Liste mit möglichen Nebenwirkungen umfasst zum Teil schwere, langfristige Gesundheitsstörungen. Absorptionsfördernde Nahrungsbestandteile wie Fleisch oder Vitamin C und hemmende Substanzen wie Phytinsäure, Polyphenole oder pflanzliche Proteine können die Bioverfügbarkeit des Eisens beeinflussen.

Schlüsselwörter:

Eisen, Sport, Ernährung

Abstract

Iron plays a decisive role in the metabolism because it is an essential element of hemo- and myoglobin as well as of many enzymes. Iron deficiency may compromise performance and because iron deficiency is the most prevalent known deficiency of a single nutrient, it's not surprising that sports people are sensitive to iron. However, there are some problems with the clinical diagnostic, especially in athletes. The diagnosis of an iron deficiency is discussed controversially concerning athletes. Ferritin is the most common used parameter to determine the iron status but other parameters should be measured too. One single marker may be influenced by several factors leading to wrong conclusions concerning the iron status of an athlete. Iron supplements must be taken exclusively under medical supervision and should be used as sparse as possible because the list of possible adverse effects contains serious long-term health consequences. The bioavailability of iron can be influenced substantially by food components: meat or vitamin C have an enhancing effect, while phytic acid, polyphenols or plant proteins have an inhibitory effect on iron absorption.

Key words:

iron, exercise, nutrition

Schweizerische Zeitschrift für «Sportmedizin und Sporttraumatologie» 52 (3), 105–114, 2004

1. Einleitung

Praktisch alle lebenden Organismen auf der Erde benötigen Eisen. Als Bestandteil von Hämoglobin, Myoglobin und von Enzymen wie der Katalase, Peroxidase, Succinat-Dehydrogenase oder der Cytochrome spielt es eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel [1].

Als eines der häufigsten Elemente der Erde ist es scheinbar allgegenwärtig. Dennoch ist Eisenmangel der weltweit verbreitetste bekannte Mangel eines einzelnen Nährstoffes [2], und für die WHO zählt Eisenmangel zu den zehn grössten Gesundheitsrisiken [3]. Genauso unerwünscht wie ein Mangel ist jedoch eine Überladung des Organismus mit diesem Mineralstoff, um mögliche toxische Effekte zu vermeiden. Im Zusammenhang mit physischen Belastungen und dem Eisenstoffwechsel sowie den medizinisch-diagnostischen Methoden tauchen aber einige Fragen auf. Im Folgenden geht es darum, diejenigen Aspekte zu behandeln, die im Hinblick auf die sportliche Leistungsfähigkeit wichtig sind. Dabei wird zuerst auf einige biochemische und diagnostische Aspekte und in einem zweiten Teil auf ernährungsrelevante Aspekte eingegangen.

2. Eisenstoffwechsel und klinische Diagnostik

2.1 Eisenstoffwechsel

Der Körper enthält etwa 3 bis 5 g Eisen oder 35–60 mg/kg Körpermasse. Mehr als 60% davon sind im Hämoglobin gebunden. Im gesunden und gut versorgten Mensch stehen dabei rund 1000–

1500 mg Eisen als effektives Speichereisen für eine vorübergehende Mangelversorgung zur Verfügung, wobei die Eisenspeicher bei der Frau typischerweise tiefer sind [1, 4, 5]. Gespeichert wird Eisen hauptsächlich in den Zellen des Leberparenchyms sowie den reticuloendothelialen Zellen von Leber, Milz und Knochenmark, wobei Eisen an Ferritin gebunden oder bei starker Überversorgung auch als Hämosiderin abgelagert wird. Das Plasma enthält rund 4 mg (v.a. an Transferrin gebundenes) Eisen. Täglich werden über den Erythrozytenauf- und -abbau rund 20 mg Eisen umgesetzt. Zusammen mit den 5 mg aus dem Umsatz von Enzym- und Speichereisen ergibt das einen täglichen Eisenumsatz von rund 25 mg [1, 4]. Der Eisenverlust ist extrem niedrig und liegt beim Mann und der nicht menstruierenden Frau im Bereich von nur rund 1 mg/d [6, 7]. Der Körper ist nicht fähig, Eisen aktiv auszuscheiden. Verluste treten nur auf durch die Desquamation von Darmepithel (ca. 500 µg/d) und Hautzellen (ca. 200–300 µg/d) sowie Verluste von je etwa 100 µg/d durch Urin, Schweiß (Grundrate) und Galle [4]. Grössere Eisenverluste treten nur bei Blutungen auf, wobei 100 ml Blut rund 50 mg Eisen enthält [4]. Der einzige Weg, über den allenfalls vermehrt Eisen ausgeschieden bzw. verloren gehen kann, ist die Desquamation von Darmepithelzellen. Bei ausreichender Versorgungslage wird in diesen Zellen vermehrt Eisen eingelagert [8, 9]. Werden die Zellen abgeschilfert, bevor das Eisen effektiv in den Körper aufgenommen wird, geht auch das darin eingelagerte Eisen verloren. Dies wird auch als physiologischer Ausscheidungswege bezeichnet [1, 8]. Mit einer Menstruation von 25–60 ml Blut verliert die Frau monatlich zusätzlich 12–30 mg Eisen [4], wodurch sich ihr durchschnittlicher Tagesverlust um 0,5 bis 1 mg erhöht.

2.2 Absorption

Es können grundsätzlich drei Ebenen beschrieben werden, die auf die Eisenaufnahme einen Einfluss haben. Zuerst spielen einmal intraluminale Faktoren eine Rolle. Dabei geht es vor allem um andere Nahrungsbestandteile, die einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit, hauptsächlich des freien Eisens, haben können (Kapitel 3.2). Ein weiterer Regulationsmechanismus liegt auf der Ebene der Mucosazellen und beinhaltet die Regulation der verschiedenen Absorptionswege durch die Zellen des Duodenum und Jejunum. Schliesslich stellen aber vermutlich der Eisenstatus des Körpers, die erythropoietische Aktivität oder Hypoxie die wichtigsten regulatorischen Komponenten dar [7]. Die Absorption von Eisen aus dem Darmlumen scheint stark von der Eisenkonzentration innerhalb der absorbierenden Zelle abhängig zu sein [10]. Diese erhält das Eisen einerseits über die Absorption von Nahrungseisen und andererseits über einen Transferrinrezeptor auf der basolateralen Seite (so wie nicht absorbierende Zellen). Dieses vom Enterozyten aus dem Plasma aufgenommene Eisen informiert die absorbierende Zelle wahrscheinlich über die Eisenversorgung des Körpers [10].

Eisen kann in drei verschiedenen Formen absorbiert werden: als Hämeisen oder als Fe^{2+} und Fe^{3+} (freies Eisen oder Nicht-Hämeisen). Beim freien Eisen wird das zweiwertige zwar besser absorbiert als das dreiwertige, aber auch das Eisen in der dreiwertigen Form wird absorbiert [11]. Das Fe^{3+} ist bei $\text{pH} > 3$ nicht löslich und muss daher reduziert oder über andere Stoffe in Lösung gehalten werden, um im alkalischeren Darm absorbierbar zu sein [1, 10, 12]. Ein Teil des Fe^{3+} wird durch eine Ferrireduktase zu Fe^{2+} reduziert [12, 13]. Der Divalent Metal Transporter-1 (DMT1, auch bekannt als DCT1 oder NRAMP2) transportiert Fe^{2+} sowie diverse andere (zweiwertige) Metalle wie Zn, Mn, Co, Cd, Cu und Pb [7, 11, 14], was auch die kompetitiven Wechselwirkungen dieser Elemente mit der Eisenabsorption erklären könnte. Beispielsweise reduziert Mangan (Mn^{2+}) die Absorption von Fe^{2+} , nicht aber von Fe^{3+} [15], was ebenfalls separate Absorptionswege für die beiden Ionen vermuten lässt. Der β 3-Integrin Mobilferrin Pathway (IMP) transportiert vermutlich das Fe^{3+} [1, 7]. Das Fe^{3+} kann also auch direkt absorbiert werden und muss nicht zwingend zuerst reduziert werden, um dann über den DMT1 transportiert zu werden. Die relative Bedeutung des IMP- gegenüber dem DMT1-Absorptionsweg ist noch unklar [7]. Allerdings scheint der DMT1-Transportweg für die Gesundheit sehr wichtig zu sein und ist bei Eisenmangel stark (bis 100-fach) überexprimiert [7, 10, 14]. Die Aufnahme von Hämeisen verhält sich nicht kompetitiv mit der Aufnahme des freien Eisens und erfolgt über einen endozytotischen, vesikulären Transport. In der absorbierenden Zelle wird das porphyringebundene Eisen durch eine Hämoxygenase freigesetzt und gelangt in den cytosolischen Eisenpool [7, 10, 14].

2.3 «Sportanämie»

Der Begriff Sportanämie wird leider nicht einheitlich verwendet. Hier soll er gleichgesetzt werden mit dem englischen Begriff «dilutional pseudoanaemia», einer Plasmaexpansion mit einer damit einhergehenden Hämatokritabsenkung, die typisch für Ausdauertrainierte ist. Unzählige weitere Begriffe wie «runner's anaemia», «athlete's anaemia» usw. sind nicht definiert und sollten möglichst nicht verwendet werden [16].

Athleten, und zwar vor allem Ausdauerathleten, können wegen einer Sportanämie tiefere Hämoglobinkonzentrationen oder Hämatokritwerte haben als Untrainierte [5, 16–18]. Ein «tiefer» oder «subnormaler» Hämatokrit- oder Hämoglobinwert, speziell bei Ausdauerathleten, ist nicht zwangsweise ein Indikator für eine Anämie, weshalb der Begriff «sports anemia» auch als irreführend bezeichnet wird [19]. Anämie ist am besten definiert als eine subnormale Anzahl oder Masse an Erythrozyten für ein bestimmtes Individuum [5]. Ohne Zweifel kann das Plasmavolumen während einer Belastung um bis zu 10–20% absinken [5]. Aber nach der Belastung kann sich das Plasmavolumen um bis zu 10–25% über das Basisniveau erhöhen [5, 16, 20]. Der Grad der Erhöhung korreliert dabei mit dem Umfang und der Intensität des Trainings [16]. Dieser Effekt kann selbst bei einer einmaligen Belastung aufre-

ten, und bei regelmässigem Ausdauertraining bleibt das Volumen einfach erhöht [5]. Drei bis fünf Tage nach Beendigung einer Trainingsphase ist das Plasmavolumen wieder auf das Basisniveau zurückgekehrt. Die Anzahl Erythrozyten bleibt bei einer Sportanämie unverändert oder ist evtl. erhöht [16], da Training die Erythropoese stimuliert [21]. Dieser Effekt wird aber durch die Plasmaexpansion überdeckt, so dass trotzdem eine tiefere Hämatokrit-/Hämoglobinkonzentration zu verzeichnen ist [16, 21–23] oder tiefere («verdünnte») Ferritinwerte resultieren [5, 24]. Dies ist auch mit Supplementen nicht zu verhindern [24, 25]. Die klinische Aussagekraft von Ferritinwerten bei Athleten wird sogar grundsätzlich in Frage gestellt [22, 26]. Brun et al. [18] beschreiben eine negative Korrelation zwischen dem Hämatokrit und der aeroben Arbeitskapazität. Darüber, weshalb der Körper auf Trainingsbelastungen so reagiert, kann spekuliert werden. Convertino [27] vermutet Vorteile hinsichtlich Hitzetoleranz und Thermoregulation als mögliche Gründe. Ob aber dieses Phänomen wegen der reduzierten Blutviskosität und eines höheren Herzschlagvolumens als Folgen der Plasmaexpansion eine vorteilhafte Adaption ist oder einfach ein – evtl. sogar leistungsmindernder – Nebeneffekt, kann nicht abschliessend beantwortet werden [16]. Obwohl der Körper normalerweise auf Ausdauertraining mit einer Plasmaexpansion und einer damit verbundenen Hämatokritreduktion antwortet, scheint die künstliche Erhöhung der Hämatokritwerte über Erythropoietin- oder Blutdoping die Leistung zu verbessern [16, 18]. Dies entspricht aber eben nicht der natürlichen Situation und wird auch als «the paradox of hematorcit» bezeichnet [18].

2.4 Hämatologische Parameter

Von einem «Eisenmangel» wird dann gesprochen, wenn die Eisenspeicher leer sind und die Wahrscheinlichkeit grösser wird, dass gewisse (enzymatische) Prozesse wegen der schlechten Eisenverfügbarkeit nicht mehr optimal ablaufen können. Auch die Erythropoese wird irgendwann beeinträchtigt, und es kann sich eine Anämie entwickeln. Die Problematik, die verschiedenen Phasen gegeneinander abzugrenzen, und die Probleme in der Diagnostik werden im Folgenden diskutiert.

Leider verwenden verschiedene Studien immer wieder andere Definitionen von Eisenmangel. Begriffe wie «iron depletion», «iron deficiency» oder «low iron stores» werden kreuz und quer verwendet und mit fast beliebigen Ferritinwerten oder anderen hämatologischen Parametern in Verbindung gebracht. Eine einheitliche Definition existiert nicht. Trotz gewissen Problemen wird meistens Ferritin als wichtigster Parameter gemessen, um Informationen über den Eisenzustand einer Person zu erhalten. Lösliches Ferritin wird von den Zellen etwa in proportionaler Menge, wie es in der Zelle vorliegt, ans Plasma abgegeben. Daher ist das Plasma-Ferritin grundsätzlich ein guter Massstab für die Eisenspeicher des Körpers [28].

Die normale Ferritinkonzentration bei physisch Untrainierten liegt bei rund 20–300 $\mu\text{g/l}$ [4]. In diesem Bereich besteht ein praktisch linearer Zusammenhang zwischen Serumferritin und der Grösse der Eisenspeicher. So entspricht 1 $\mu\text{g/l}$ Serumferritin 8–10 mg Speichereisen [28–30]. Bei Hämosiderosen und Hämochromatosen (bis >700 $\mu\text{g/l}$ möglich) sowie bei anderen pathologischen Zuständen kann das Ferritin auch erhöht sein [4]. Es gibt diverse Ansichten, ab welcher Ferritinkonzentration ein Eisenmangel zu diagnostizieren sei. Dabei geht es einerseits um die wissenschaftliche Diskussion (Kapitel 2.5.), ab wann und wieso die Leistungsfähigkeit beeinträchtigt wird, und auf der anderen Seite um die praktische Handhabung, wann eine Eisensupplementation indiziert ist (Kapitel 2.6.), sowie welche Eisenparameter als Entscheidungsgrundlage verwendet werden sollen.

Weitere Parameter, die neben Ferritin gemessen werden können, um einen Eisenmangel zu diagnostizieren, sind Hämoglobin, Transferrinsättigung, Volumen und Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten und freies Erythrozyten-Protoporphyrin [1, 2]. Ein bereits seit längerem bekannter, aber erst langsam aufkommender Marker ist der lösliche Transferrinrezeptor, sTfR (engl.: «soluble transferrin-receptor»). Gerade bei Athleten könnte es sich um eine

sehr interessante Alternative/Ergänzung zur Ferritinmessung handeln, und verschiedene Autoren sehen im sTfR einen wertvollen Marker für die Eisendiagnostik [31–35]. Anders als beim Ferritin sind die Werte des sTfR nicht durch Belastungen am Vortag [35] oder vor allem nicht durch Entzündungen beeinflusst [32, 34]. Selbst unmittelbar nach Ausdauerbelastungen sind die sTfR-Werte (nach Korrektur der Hämokonzentration) praktisch unbeeinflusst [33]. Der Transferrinrezeptor kontrolliert die Eisenaufnahme im Gewebe. Weil der Transferrinrezeptor dann vermehrt exprimiert wird, wenn im Gewebe eine suboptimale Eisenmenge vorliegt und deshalb mehr Eisen aufgenommen werden sollte, lässt die Konzentration an Transferrinrezeptoren (bzw. der damit korrelierenden Konzentration des sTfR als Proteolyseprodukt des Transferrinrezeptors) direkt auf den Eisenbedarf der Gewebe schliessen. Eine erhöhte Eisenaufnahme ist (zumindest im Tierexperiment) die Folge einer erhöhten Expression des Transferrinrezeptors und nicht von Affinitätsänderungen [36].

Der sTfR wird daher auch als guten Marker für das «funktionelle Kompartiment» bezeichnet [28, 37]. Demgegenüber wird das Ferritin als Marker für die «Eisenspeicher» bezeichnet [28, 37].

Die Bestimmung eines sTfR-F-Index (= sTfR/log Ferritin) wurde vorgeschlagen, um die Ferritinwerte mit dem sTfR kombinieren zu können [38]. Damit sollen unter anämischen Patienten diejenigen eruiert werden können, die tatsächlich eisenmangelbedingt anämisch sind. Baynes [28] schlägt ein sTfR/Ferritin-Verhältnis vor. Der sTfR (als Marker des «funktionellen Kompartiments») bleibt während der Speicherentleerung relativ konstant, währenddem hauptsächlich das Ferritin absinkt. Schliesslich steigt der sTfR progressiv an, sobald ein zunehmender funktioneller Eisenmangel eintritt. Auch andere Autoren sehen Vorteile im sTfR oder dem Verhältnis sTfR/Ferritin gegenüber den Markern Ferritin oder Hämoglobin, um einen Eisenmangel zu beurteilen [32, 39].

Leider wurden für den sTfR bisher weder für die Durchschnittspopulation noch für Sportler Referenzwerte erstellt. Der sTfR-Level liegt bei gesunden Individuen um 5 ± 1 mg/l [28, 40], und Werte über rund 8 mg/l deuten auf einen (funktionellen) Eisenmangel hin [28, 41–43]. Auch beim sTfR/Ferritin-Verhältnis ordnen verschiedene Autoren den Zuständen Normalversorgung, Eisenentleerung, Eisenmangel und Anämie andere Verhältnisse zu [28, 39]. Das Fehlen von Standards im sTfR-Messverfahren erschwert also zu einem gewissen Grad die Verwendung des sTfR oder eben von sTfR/Ferritin-Indices [44].

Wie andere Marker ist aber auch der sTfR möglicherweise nicht vorbehaltlos zu verwenden [45, 46]. Murray-Kolb et al. [47] fanden beispielsweise erhöhte sTfR-Werte nach Krafttrainings bei älteren Männern, nicht aber bei Frauen. Stupnicki et al. [48] entdeckten eine relativ grosse Schwankung des sTfR/log-Ferritin-Verhältnisses von Tag zu Tag bei Athletinnen, nicht aber bei Untrainierten. Dies lag aber vor allem an stark schwankenden Ferritinwerten [48].

Die effektive Handhabung des sTfR wird wahrscheinlich noch etwas auf sich warten lassen müssen. Trotz einigen Problemen sollte der sTfR aber grundsätzlich ein zuverlässiger Marker sein, und er stellt vermutlich einen wertvollen Test dar; nicht nur für die Eisenstatusbestimmung im Gewebe, sondern auch für die erythropoietische Aktivität im Knochenmark [40]. So ist der sTfR bei reduzierter erythropoietischer Aktivität erniedrigt (tieferer Eisenbedarf im Knochenmark) oder bei erhöhter Aktivität erhöht (höherer Eisenbedarf) [40]. Das müsste evtl. in Betracht gezogen werden bei einem Höhengaufenthalt (erhöhte Erythropoese) oder nach der Rückkehr (vorübergehend erniedrigte Erythropoese). Die künstliche Erhöhung der Erythropoietinkonzentration im Blut erhöht jedenfalls auch die sTfR-Werte [49]. Eine erhöhte Hämolyse führt ebenfalls zu einer erhöhten Erythropoese und damit zu erhöhten sTfR-Werten [40], was möglicherweise bei Läufern in Betracht gezogen werden müsste. Gemäss Malczewska et al. [35] soll eine intravasculäre Hämolyse den sTfR aber nicht beeinflussen.

Die Problematik, nur einen Parameter zu messen, liegt darin, dass dieser anfällig sein kann auf tageszeitliche Schwankungen, Schwankungen über mehrere Tage, Plasmaerweiterungen, immu-

nologische Reaktionen usw. [4, 22, 29, 48]. Ferritin kann bei gesunden Personen, beispielsweise durch den Gebrauch von Aspirin, um über 20% reduziert sein [50] und bei Sportlern erheblichen Schwankungen über Tage unterliegen [48]. Andererseits tritt bei völliger Ausbelastung, bei Muskelschäden oder bei Infekten eine immunologische Akutphase auf, die das Eisen und Ferritin des Serums beeinflusst [5]. Ferritin reagiert wie ein Akut-Phasen-Protein und kann pathologisch bis auf das Dreifache erhöht sein [29], ohne dass dies etwas über den Eisenstatus aussagt. Selbst kleinste Infekte können beim Ferritin bis zu drei Wochen lang zu erhöhten Werten führen [51]. In der Praxis scheint dieser Effekt aber hauptsächlich Ausdauerläufer zu betreffen, währenddem die Auswirkungen von Akutphasereaktionen auf hämatologische Parameter bei anderen Sportarten im Normalfall eher gering sind [52].

2.5 Physische Leistungsfähigkeit – die «Non Anemic Iron Depletion»

Es ist unbestritten, dass selbst eine milde Anämie die Leistungsfähigkeit beeinträchtigt [5, 53–55]. Die klinischen Symptome beinhalten Müdigkeit, Schläppheit, Erschöpfung, beeinträchtigte aerobe Kapazität, beeinträchtigte mentale und Immunfunktion, erhöhter Puls und erhöhte Laktatwerte usw. [41, 54, 56, 57]. Aus Tierversuchen lässt sich schliessen, dass in einem Eisenmangel $VO_2\max$ primär durch die O_2 -Transportkapazität des Blutes (Hämoglobin) determiniert ist, währenddem die Ausdauerleistungsfähigkeit bei tieferer Intensität stärker mit der Eisenversorgung des Gewebes zusammenhängt [54, 56, 58–60].

Auf der anderen Seite steht die Frage, ob tiefe Ferritinwerte allein, ohne Anämie (engl.: «non anemic iron depletion», NAID), einen negativen Einfluss haben. Währenddem der Anämiegrenzwert allgemein definiert ist (= Hämoglobinwerte ≥ 120 g/l bei Frauen), werden «tiefe Ferritinwerte» von jedem anders interpretiert. Dass dieselbe Forschungsgruppe den Zustand «iron depletion» einmal mit Ferritinwerten ≤ 12 $\mu\text{g/l}$ [61], ein andermal mit <16 $\mu\text{g/l}$ [62, 63] und wieder ein andermal mit <20 $\mu\text{g/l}$ [64] «definiert», verdeutlicht, wie uneinheitlich die Ansichten sind. Wahrscheinlich ist keine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit zu erwarten [5, 16, 65, 66]. Entleerte Eisenspeicher müssen die Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigen, solange das Hämoglobin noch normale Werte hat [41].

Ein klassischer Tierversuch, der auch heute noch gelegentlich falsch zitiert wird, ist die Versuchsreihe von Finch et al. [67]. Diese Studie zeigt auf keinen Fall, dass ein Eisenmangel ohne Anämie die Leistung beeinträchtigen würde, wie immer wieder gesagt wird. In dieser Studie wurde zwar bei nicht anämischen Tieren eine Leistungsbeeinträchtigung gefunden. Der Hintergrund war aber, dass die Tiere so ernährt wurden, dass sie einen Eisenmangel mit deutlicher Anämie entwickelten. Dann wurde das Hämoglobin durch Transfusionen auf Normalwerte eingestellt, und es konnte klar gezeigt werden, dass die Leistungseinbusse bei einer Eisenmangeldiät, die eine Anämie zur Folge hat, nicht nur über den schlechteren O_2 -Transport durch das Blut bedingt ist, sondern eben auch durch Effekte auf muskulärer Ebene. Damit ist aber nie gezeigt worden, dass eine Eisenzufuhr, die nicht zu einer Anämie führt, auf muskulärer Ebene einen Effekt hat. Solange die Hämoglobinwerte normal sind, sind wahrscheinlich auch die Muskeln (Myoglobin und Enzyme) normal [5]. Davies et al. [60] kamen in einem ähnlichen Tierversuch wie Finch et al. [67] auf vergleichbare Resultate, währenddem aber bei einem Versuch an Menschen keine Effekte auf Leistungsparameter gefunden werden konnten [68]. Klingshirn et al. [69] konnten bei einer NAID weder beim $VO_2\max$ noch bei einem Ausdauerstest Effekte einer Eisenintervention finden, und auch andere Studien fanden keine Leistungsbeeinträchtigung ($VO_2\max$, Wingate, anaerobe Schwelle usw.) bei Ferritinwerten unter 20 $\mu\text{g/l}$ und Hämoglobinwerten über 120 g/l [66, 70].

Brownlie et al. [42] oder Hinton et al. [62] veröffentlichten jedoch Studien, in denen eine Eisensupplementation bei Eisenmangel ohne Anämie die aerobe Kapazität signifikant verbessern konnte. Bei der Interpretation dieser Aussagen könnte man aber

hinterfragen, wie der Zustand der NAID definiert wird. Gemäss der klassischen Definition liegt eine NAID dann vor, wenn der Hämoglobinwert noch über 120 g/l liegt (Frauen), obwohl die Eisenspeicher entleert sind.

Auch Gropper et al. [71] beschrieben in ihrer Studie Hämoglobinwerte von 134 ± 9 g/l als «non anemic», da der Wert oberhalb des allgemeinen Schwellenwertes von 120 g/l für Frauen lag. Aber während der Supplementationsphase stieg dieser Wert signifikant an, was vermuten lässt, dass bei diesen Individuen die Erythropoese eisenmangelbedingt beeinträchtigt war (Ferritinwerte zu Beginn der Studie 11 ± 6 µg/l). Im Sinne der Definition von Eichner [5] (Kapitel 2.3) liegt in diesem Fall aber eine «Anämie» vor, weil die Hämoglobin- und Hämatokritwerte für diese Individuen nicht normal waren. Es stellt sich daher die Frage, ob im Zusammenhang mit Sport der Vergleich intraindividueller Werte nicht viel sinnvoller wäre als der Vergleich mit Standardwerten. Diese mögen für epidemiologische Studien/Betrachtungsweisen sicher nützlich sein. Aber im Sport wird es entscheidend, dass sich schwache Defizite häufig erst bei hohen metabolen Belastungen zeigen [72]. Da diese schwachen Defizite mit Standardwerten meistens nicht erfasst werden, wäre der Vergleich mit intraindividuellen Werten sinnvoller. In der Praxis würde dies bedeuten, dass ein Individuum dann als «non anemic» zu bezeichnen ist, wenn die Hämoglobinwerte auf eine Supplementation nicht reagieren, unabhängig auf welchem (individuellen) Level sich die Person befindet. Es ist auffallend, dass sich in sämtlichen hier erwähnten oder besprochenen Studien, die sich mit der NAID befassen, die Hämoglobinwerte in der Interventionsgruppe gegenüber der Placebogruppe verbessern (nicht immer signifikant). Das könnte möglicherweise nicht nur Zufall sein und als Argument für die Verwendung intraindividueller Vergleiche verwendet werden. Zhu & Haas [73] fanden eine positive Korrelation zwischen den durch die Intervention erreichten Hämoglobinwerten und verschiedenen Leistungsparametern. Diese Korrelation war auch bei Hämoglobinwerten über dem Anämiegrenzwert vorhanden. Es kann also nicht erstaunen, wenn bei einer NAID mit Eisensupplementen möglicherweise eine Leistungsverbesserung erreicht werden kann, wenn sich während einer Intervention die Hämoglobinwerte verbessern, auch wenn nicht immer eine Signifikanz gefunden wird. Insofern würde dann auch die Aussage von Eichner [5] mit einer kleinen Ergänzung ihre Gültigkeit behalten: Solange die Hämoglobinwerte intraindividuell normal sind (d.h. keine Einschränkung des O₂-Transports), sind auch die Muskeln normal (d.h. keine Einschränkung des O₂-Stoffwechsels). Daher sprechen auch andere Autoren von einer «funktionellen» Anämie oder von «suboptimalen» Hämoglobinwerten, die die Leistungsfähigkeit auch oberhalb des «cut-off» für die allgemeine Anämiedefinition von 120 g/l beeinträchtigen kann [42, 43, 62].

In der Studie von Brownlie et al. [42] veränderten sich die Hämoglobinwerte während der Supplementation nicht signifikant. Brownlie et al. [42] bemerkten jedoch, dass sich nur diejenigen Probandinnen, die mit erhöhten sTfR-Werten (>8.0 mg/l) in die Studie eingestiegen waren, in den Leistungsparametern (VO₂max, VCO₂/VO₂) verbesserten. Die sTfR-Werte sanken mit der Supplementation dann auch ab. Die Ferritinwerte lagen zu Beginn der Studie bei 6 bis 10 µg/l. Bessere Adaptionen innerhalb des (Muskel-)Gewebes durch eine bessere Eisenverfügbarkeit in der supplementierten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe wurden als Gründe für die Veränderung in der oxidativen Kapazität diskutiert. Diese Studie gibt einen Hinweis darauf, dass das Ferritin relativ ungeeignet ist, um den funktionellen Eisenzustand eines Athleten zu messen. Eine nachfolgende Studie von Brownlie et al. [43] kam ebenfalls zum Schluss, dass eine NAID (definiert nach Hämoglobin und Ferritin) nur dann die Leistung (time trial, VO₂max) beeinträchtigt, wenn die sTfR-Werte erhöht sind und damit einen Eisenmangel im Gewebe andeuten. Wenn die sTfR-Werte unter 8 mg/l lagen, war keine Leistungsbeeinträchtigung zu finden, obwohl die Ferritinwerte auch in dieser Studie extrem tief waren (8 bis 10 µg/l bei Studienbeginn).

Hambidge [37] unterscheidet daher explizit die Stadien «iron depletion», «functional iron deficiency» und «iron deficiency ane-

mia». Der Begriff NAID müsste somit mit dem Begriff «iron depletion» gleichgesetzt werden, weil die NAID über das Ferritin, also das speichernde Kompartiment, definiert wird. Wie Brownlie et al. [42, 43] aber gezeigt haben, müsste die NAID in die Begriffe «iron depletion» und «functional iron deficiency» aufgeteilt werden unter dem Kriterium des sTfR als Marker für das «funktionelle Kompartiment». Solange nur mit dem Ferritin, das wenig über die funktionelle Eisenversorgung aussagt, bezüglich Stoffwechselbeeinträchtigungen argumentiert wird, dürfte man wohl kaum weiterkommen in der Problematik der NAID. Das Ferritin kann lediglich darauf hindeuten, dass die Eisenspeicher tief sind. So bewegen sich die Ferritinwerte in den Studien, die im Zustand der NAID Effekte fanden (teilweise sogar deutlich) unterhalb von 12–20 µg/l [42, 43, 61, 62, 64, 71, 74]. Mit dem Ferritin kann dann aber vermutlich nicht mehr weiter argumentiert werden, ob es dem oxidativen Stoffwechsel effektiv an Eisen mangelt oder nicht. Weitere Arbeiten auf diesem Gebiet werden notwendig und interessant sein.

2.6 Wissenschaft → Praxis

Die bisherige Diskussion hat fast mehr Fragen aufgeworfen als beantwortet. Die Diagnose eines Eisenmangels bei Athleten ist schwierig, wenn es um wissenschaftliche Präzision geht. In der Praxis wird man hingegen eine Eisensupplementation korrekterweise bereits ansetzen, wenn (verschiedene) Parameter eine leistungsbeeinträchtigende Entleerung der Eisenspeicher andeuten. Ein Problem ist, dass die meisten biochemischen Referenzwerte, um den Eisenstatus von Athleten zu beurteilen, immer noch aus der Durchschnittspopulation stammen, obwohl einige dieser Referenzwerte dem Vergleich mit Athleten offensichtlich nicht immer standhalten und zu Fehlinterpretationen führen können, wie bereits diskutiert wurde [41, 48]. Nach wie vor wird hauptsächlich die Unterschreitung eines bestimmten Grenzwertes des Ferritins als Grundlage einer Supplementation herangezogen [30].

Nielsen & Nachtigall [30] evaluierten 1998 die kritischen Ferritinwerte, aufgrund derer die verschiedenen deutschen Olympiazentren eine Eisensupplementation verordneten. Die verwendeten Grenzwerte, bei deren Unterschreitung eine Intervention mit Eisen eingeleitet wurde, lagen dabei für Frauen in den einen Zentren bei unter 15 µg/l Ferritin und in anderen bei über 35 µg/l Ferritin. Bei Männern reichte das Spektrum von unter 20 µg/l bis über 40 µg/l. Das heisst, eine Athletin würde je nach Zentrum erst mit Eisen supplementiert, wenn ihr Ferritin unter 15 µg/l liegt, in einem anderen Zentrum hingegen bereits dann, wenn ihr Ferritin unter einen Grenzwert fällt, der bei 35 µg/l oder noch höher liegt. Eine amerikanische Evaluation zeigte, dass der Begriff «low serum Ferritin» teilweise mit Ferritinwerten <12 µg/l und teilweise mit <50 µg/l definiert wurde. Entsprechend extrem waren auch die Unterschiede in der Beurteilung, wann eine Supplementation einzuleiten sei [75]. Nielsen & Nachtigall [30] empfahlen bei sämtlichen Werten von <35 µg/l eine Behandlung einzuleiten. Bei einer solchen Bewertung würden aber wohl sehr viele Personen, insbesondere Frauen, unnötig supplementiert, weshalb der Wert auch als hoch eingestuft wird [5, 22].

Aufgrund der Diskussion im vorhergehenden Kapitel kann angenommen werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Beeinträchtigung der physischen Leistungsfähigkeit relativ gross und eine Intervention angezeigt ist, wenn das Ferritin unter 12–20 µg/l fällt oder der sTfR über 8 mg/l ansteigt [42, 43, 61, 62, 71, 74]. Umgekehrt dürfte eine Eisensupplementation keinen messbaren Effekt auf die Leistungsfähigkeit haben, wenn die individuelle Hämoglobinkonzentration auf eine Supplementation nicht reagiert und die sTfR-Werte unter rund 8 mg/l liegen [20, 42, 43]. Es gibt keine Anhaltspunkte, dass Ferritinwerten über 20 µg/l notwendig sind, um eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit auszuschliessen [22]. Bei Ferritinmessungen könnte ein zusätzlicher Test auf das C-reaktive Protein zumindest entzündliche Prozesse, die den Ferritinwert beeinflussen, identifizieren.

Ein Grenzwert beim Ferritin um 20–25 µg/l scheint aus diesen Überlegungen sinnvoll zu sein. Einerseits werden nicht zu viele

Athleten unnötig supplementiert, und andererseits ist auch eine Leistungsbeeinträchtigung unwahrscheinlich. Tiefe Ferritinwerte im Bereich von 20–30 µg/l sollen aber als «latenter» Eisenmangel wahrgenommen und überwacht werden. Eine Supplementierung wird als unnötig erachtet, wenn das Ferritin über 20–30 µg/l und die Transferrinsättigung über 16% liegt [22, 52]. Zudem kann die zusätzliche Verwendung des sTfR oder sTfR/Ferritin-Verhältnisses einen weiteren Hinweis auf die Eisenversorgung geben. Mit regelmäßigen Kontrollen kann man auch das Problem von schwankenden Werten besser in den Griff bekommen.

Eine Athletin kann tiefe Eisenspeicher haben (z.B. Ferritin zwischen 20 und 30 µg/l), aber genug Eisen aus der Nahrung absorbieren, so dass die Eisenspeicher nicht weiter entleert werden oder sogar eine Anämie entsteht [5]. Sie befindet sich sozusagen in einem Gleichgewichtszustand; in einem Bereich, in dem die Homöostase noch funktioniert und der kein physiologisches Problem darstellt (Homöostase: höhere Absorption bei tiefen Speichern). Gibt es irgendeinen Grund, all diese Athleten zu supplementieren? Der Katalog der möglichen Nebeneffekte ist bei diesen Überlegungen gut zu überdenken (Kapitel 2.7. und 3.6.). Wenn aber ein Athlet über seinen tendenziell schlechten Eisenstatus besorgt ist, sollte man den Placeboeffekt nicht unterschätzen. Allerdings liegt es immer noch in der Hand des Arztes, einen Placebo oder eine angemessen tiefe Dosierung zu wählen (Kapitel 3.6.). Auf jeden Fall sollte vermieden werden, dass Athleten selbstständig Eisenpräparate einzunehmen beginnen.

Eine spezielle Situation kann der Eisenbedarf bei einer akuten Höhenexposition oder bei Epoeinnahme darstellen [76]. Ein chronischer Höhenaufenthalt bedingt zwar keinen erhöhten Eisenbedarf, aber bei einer akuten Höhenexposition kann während der Adaptionsphase der Eisenbedarf so hoch sein, dass höhere Eisenspeicher und damit Ferritinwerte als Ausgangswert notwendig sowie eine zusätzliche Eisensupplementierung notwendig sind, um eine möglichst schnelle Adaption bzw. Erythropoese erreichen zu können [76]. Dies sollte bei Trainingsaufenthalten ab rund 2500 m oder höher beachtet werden. Dazu sei aber auf den Übersichtsartikel von Berglund [76] verwiesen.

2.7 Mineralstoffinteraktionen

Die Ätiologie und Epidemiologie der Anämien kann hier nicht behandelt werden. Aus Sicht der Mikronährstoffzufuhr können neben Eisen aber auch andere Nährstoffe limitierend sein. Ein Mangel an Vitamin B12 oder Folsäure kann ebenfalls eine Anämie zur Folge haben. Weitere Vitamine mit einer Assoziation zu Anämien sind die Vitamine A, C, E, B1, B2, B6 und Nicotinamid [77–79]. Bei den Spurenelementen spielen neben dem Eisen auch Zink, Kupfer und Chrom sowie die toxischen Elemente Aluminium, Cadmium, Platin oder Blei eine Rolle [80–85].

Die erhöhte DMT1-Expression im Eisenmangel erhöht auch die Aufnahme des toxischen Cadmiums und Bleis [86, 87]. Möglicherweise transportiert der DMT1 auch noch weitere toxische divalente Metallionen [88]. Umgekehrt hemmt Eisen den Bleitransport über den DMT1 [86]. Ein Eisenmangel erhöht die Absorption und Toxizität von Blei und Cadmium [89, 90], wobei der Effekt aber hauptsächlich bei schwerem Eisenmangel zum Tragen kommt [91]. Trotzdem sind ganz allgemein Personen, die sich bezüglich Mikronährstoffen ungenügend ernähren, anfällig für toxische Wirkungen von nicht essenziellen Metallen [92].

Andererseits darf nicht vergessen werden, dass die übermäßige Zufuhr eines Nährstoffs die Absorption eines anderen (evtl. für die Erythropoese ebenfalls wichtigen Nährstoffs) behindern kann. So kann sich Eisen negativ auf die Zink- und Kupferabsorption und den Zink- und Kupferstatus auswirken [22, 93]. Umgekehrt können Zinksupplemente die Eisen- und Kupferabsorption und den Eisen- und Kupferstatus negativ beeinflussen und im Extremfall zu einer Anämie führen [93–98]. Mangan und Chrom inhibieren die Eisenabsorption ebenfalls [94, 99], und umgekehrt korreliert der Eisenstatus (Ferritin) negativ mit der Manganabsorption [100]. Interaktionen kommen zwischen verschiedensten Mineralstoffen und Vitaminen vor. Wegen gegenseitigen Interaktionen kann bei-

spielsweise eine kombinierte Eisen-Zink-Supplementierung weniger effektiv sein bezüglich des Eisen- bzw. Zinkstatus, als wenn nur ein Mineralstoff verabreicht wird. Gleichzeitig sollte aber beachtet werden, dass eine Einzelsupplementierung negative Auswirkungen auf andere, nicht supplementierte Mineralstoffe haben kann [98, 101]. Dass solche Interaktionen zwischen Mikronährstoffen nicht nur theoretische Probleme sind, zeigen Fälle, bei denen aufgrund übermäßiger Zufuhr von Zinksupplementen die Absorption von Kupfer derart blockiert wurde, dass eine Anämie resultierte [95, 102, 103].

Diese Beispiele sollen verdeutlichen, wie gross die Gefahren eines unüberlegten Supplementmissbrauchs sein können. Wer panikartig Eisen (oder einen anderen Mikronährstoff) isst, wird möglicherweise deshalb Probleme bekommen, weil die Absorption anderer Mineralstoffe beeinträchtigt wird.

3. Ernährung und Eisen

3.1 Bioverfügbarkeit

Eisen wird als zwei- bzw. dreiwertiges Übergangsmetallion durchschnittlich nur zu etwa 5–15% absorbiert [4, 41]. Unter anderem daraus werden die täglichen Zufuhrempfehlungen im Bereich von 8 bis 10 mg bzw. 15 bis 18 mg für den Mann bzw. die Frau im reproduktiven Alter hergeleitet. Die Richtwerte für die Zufuhr eines Nährstoffs sind so gewählt, dass eine durchschnittliche tägliche Nahrungszufuhr des entsprechenden Elementes bei nahezu allen Personen einer Population den Bedarf deckt und vor mangelbedingten Gesundheitsschäden schützt [6].

Die Annahme einer Bioverfügbarkeit von rund 10% beim Eisen ist aber nur eine grobe Abschätzung eines mittleren Wertes für die Gesamtbevölkerung. Im Einzelfall kann die Bioverfügbarkeit wesentlich besser oder aber auch viel schlechter sein, weshalb aufgrund des Eisengehalts der Nahrung noch relativ wenig darüber ausgesagt wird, wie viel Eisen der Körper tatsächlich absorbiert, bzw. Risikoprofile für einen Eisenmangel aufgrund von Nährwertdaten können sich deutlich von der Eisenstatusbestimmung über biochemischen Marker unterscheiden [104]. Die Bioverfügbarkeit hängt u.a. stark vom Eisenstatus eines Individuums ab [7, 105]. Die Absorption von Eisen zeigt eine eindrucksvolle Adaptation an die Versorgungslage des Organismus [14].

Die Eisenabsorption ist aber auch von anderen Nahrungsbestandteilen abhängig. Hauptsächlich das freie Eisen (Fe^{2+} , Fe^{3+}) ist wesentlich von absorptionshemmenden (Inhibitoren) oder absorptionsfördernden (Enhancer) Faktoren abhängig [106]. Die pH-Änderungen im Gastrointestinaltrakt sowie die Anwesenheit von reduzierenden Substanzen oder Komplexbildnern haben beträchtliche Auswirkungen auf die Verfügbarkeit des freien Eisens, während das koordinativ porphyringebundene Hämeisen gegen Inhibitoren viel weniger anfällig ist [14].

Rund 80% des Nahrungseisens liegt in der schlechter verfügbaren dreiwertigen Form vor. Dieses ist bei pH-Werten über 3 unlöslich und damit im Darm nicht absorbierbar, wenn es nicht entweder zu Fe^{2+} reduziert oder komplexiert wird. Die Salz- und Ascorbinsäure im Magen spielt daher vermutlich eine wichtige Rolle: Ascorbinsäure reduziert Fe^{3+} zu Fe^{2+} , wobei dieser Prozess vom sauren pH im Magen abhängig ist [107]. Zusätzlich bildet Ascorbinsäure lösliche monomere Chelate mit Fe^{3+} und verhindert damit ein Ausfällen. Auch dieser Bildungsprozess ist von einem pH unter 3 abhängig. Der Magensäure wird daher eine sehr wichtige Rolle im Absorptionsprozess des freien Eisens zugeschrieben. Zudem wird Ascorbinsäure aktiv mit dem Magensaft sekretiert, und es wird auf eine vermutlich sehr wichtige, aber häufig unterschätzte Rolle des Magens im Absorptionsprozess von Eisen hingewiesen [107]. Verschiedene Pathologien im Magenbereich können daher einen Eisenmangel oder sogar eine Anämie zur Folge haben [107]. Antazida oder Säureblocker könnten damit ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Eisenabsorption haben und sollten in einer Ursachenevaluation bei einem Eisenmangel mitberücksichtigt werden.

3.2 Eisen in der Nahrung

Das Hämeisen zeigt eine wesentlich bessere Bioverfügbarkeit als das Fe^{2+} und das Fe^{3+} . Fleisch, Leber, Geflügel oder Fisch enthält sowohl Hämeisen wie freies Eisen [41]. Das Eisen in gekochtem Beef, Lamm, Schwein oder Geflügel liegt zu rund 60–65% als Hämeisen vor, währenddem Leber und Fisch einen tieferen Anteil Hämeisen haben (rund 20–40%) [108, 109]. Dagegen enthält pflanzliche Nahrung nur das freie Eisen. Obwohl das Hämeisen durchschnittlich nur etwa 10–15% des Nahrungseisens darstellt, ist es wegen der hohen Bioverfügbarkeit ein bedeutender Eisenlieferant. Demgegenüber ist das freie Eisen aus pflanzlicher Kost einerseits sehr anfällig auf Inhibitoren (absorptionshemmende Substanzen), andererseits sind diese Inhibitoren in diesen Lebensmitteln meistens auch noch direkt vorhanden, so dass die Bioverfügbarkeit deutlich unter 10% liegen kann [41]. Die Einflüsse von verschiedenen Inhibitoren und Enhancern (absorptionsfördernde Substanzen) werden im Folgenden diskutiert und sind in *Tabelle 1* zusammengefasst.

Das Hämeisen ist zwar unbestritten viel weniger anfällig auf Inhibitoren, aber sowohl Peptide aus partiell verdaulichem Fleisch (Enhancer), wie auch Calcium (als schwacher Inhibitor) können einen Einfluss auf die Absorption haben. Fleisch wirkt sich aber auch positiv auf die Bioverfügbarkeit des freien Eisens aus. So liefert Fleisch nicht nur das gut verfügbare Hämeisen, sondern steigert gleichzeitig auch die Absorption des Eisens aus anderen Nahrungsquellen [41]. Ein weiterer effektiver Enhancer der Absorption von freiem Eisen ist Vitamin C [110, 111], wobei die Wirkung dosisabhängig ist [112]. Vitamin C kann die negativen Einflüsse von Phytaten aus pflanzlicher Kost reduzieren oder aufheben [113, 114] und damit zu einer Verbesserung der Eisenaufnahme aus pflanzlichen Lebensmitteln beitragen. Allerdings scheint die Wirkung von Ascorbinsäure am ausgeprägtesten, wenn sie zusammen mit Eisenpräparaten oder einfachen Mahlzeiten aufgenommen wird. Der Effekt von Vitamin C auf die Eisenabsorption aus einer kompletten Diät oder generell auf den Eisenstatus scheint geringer zu sein [115, 116]. Jedenfalls sollte das Vitamin C mehr oder weniger gleichzeitig mit dem Eisen konsumiert werden, um effektiv zu sein [77], was auch plausibel ist, da das Vitamin C direkt auf das Nahrungseisen treffen muss.

Enhancer wie Ascorbat reduzieren Fe^{3+} zu Fe^{2+} und binden es in lösliche Komplexe, die für die Absorption zugänglich sind [117]. Auch das Vitamin A bildet vermutlich einen Eisen-Vitamin-A-Komplex, der das Eisen in Lösung und für die Absorption zugänglich hält [118]. Inhibitoren binden Eisen in Komplexe, die für die Absorption nicht mehr verfügbar sind. Die wichtigsten bekannten Inhibitoren sind Phytinsäure, Polyphenolverbindungen und gewisse (v.a. pflanzliche) Proteine [117, 119].

Phytinsäure (Inositol-Hexaphosphat) kommt in Getreide und Leguminosen vor und ist der Hauptfaktor für die tiefe Bioverfügbarkeit von Eisen aus diesen Nahrungsmitteln. Phytinsäure akkumuliert unter der Kleie und wird beim Schälen deutlich reduziert [117]. Nahrungsfasern für sich beeinflussen die Eisenabsorption

praktisch nicht. Der inhibitorische Effekt von faserreichen Nahrungsmitteln kann praktisch ausschliesslich auf den Phytinsäuregehalt zurückgeführt werden. Einige traditionelle Verarbeitungsmethoden wie fermentieren, keimen lassen oder einweichen kann Phytasen aktivieren und damit die Eisenabsorption verbessern [117]. In Hülsenfrüchten (wie auch Soja) ist Phytinsäure im Proteinkörper des Endosperms vorhanden und wird sogar noch konzentriert, wenn das Protein isoliert wird. Die enzymatische Entfernung von Phytinsäure steigert die Eisenabsorption aus Sojaproteinisolaten um das Vier- bis Fünffache [117, 120]. Sojaprotein wirkt aber auch für sich allein, ohne Phytinsäure, inhibitorisch [121]. Auch aus Getreideprodukten lässt sich die Absorption von Eisen um ein Mehrfaches erhöhen, wenn die Phytinsäure enzymatisch abgebaut wird [122]. Die absorptionshemmende Wirkung ist streng dosisabhängig [114]. Phytinsäure inhibiert auch die Absorption von Calcium, Zink und Magnesium [123].

Zu den Polyphenolen aus pflanzlicher Kost zählen Phenolsäure, Flavonoide und deren Polymerisationsprodukte. Die potentesten Inhibitoren stellen vermutlich die Tannine aus Schwarztee dar. Die Eisenabsorption aus einer Mahlzeit kann durch gleichzeitig konsumierten Schwarztee massiv herabgesetzt werden [117]. Auch die Polyphenolverbindungen aus Kaffee, Rotwein oder Gemüse können die Eisenabsorption stark herabsetzen. Die absorptionshemmende Wirkung der Polyphenole ist ebenfalls dosisabhängig und kommt durch Komplexbildung zustande [124, 125]. Bezwoda et al. [126] fanden beispielsweise eine wesentlich schlechtere Eisenabsorption für eine bestimmte Eisenmenge, wenn Rotwein getrunken wurde gegenüber Weisswein.

Gegenüber der Phytinsäure und den Polyphenolverbindungen ist Calcium ein relativ schwacher Inhibitor, und Effekte können höchstens in einfachen kleinen Mahlzeiten beobachtet werden. In einer durchschnittlichen Mischkost ist die Wirkung von Calcium gegenüber den viel potenteren Inhibitoren vernachlässigbar [127], so dass z.B. Milchprodukte aus der Sicht der Eisenabsorption kein Problem darstellen [117, 128, 129]. Roughead et al. [129] fanden beispielsweise keine absorptionsbeeinträchtigende Wirkung, wenn zusätzlich Käse zu einer Mahlzeit mit hoher Bioverfügbarkeit gegessen wurde. Van de Vijver et al. [130] fanden eine schwach inverse Korrelation zwischen der Calciumaufnahme und den Ferritinwerten. In Langzeitsupplementierungen mit Calcium konnte aber kein negativer Einfluss auf den Eisenstatus gefunden werden [127, 131–134]. Vielleicht sollten Eisensupplemente aber trotzdem sinnvollerweise von Calciumsupplementen zeitlich getrennt eingenommen werden. Das Calcium wird dabei idealerweise vor dem Zu-Bett-Gehen eingenommen, so dass die Eisenabsorption aus den Mahlzeiten unter dem Tag möglichst nicht beeinträchtigt wird [5, 135]. Sokoll & Dawson-Hughes [127] fanden allerdings selbst bei täglich 1000 mg Calcium, das zu den Mahlzeiten eingenommen wurde, keinen Einfluss auf den Eisenstatus.

Die im Verdauungsprozess von Proteinen entstehenden Peptide können Eisen binden und damit seine Absorption beeinflussen. Dabei wirken Sojaprotein, Eialbumin und Casein inhibitorisch

Enhancer	Inhibitoren
Vitamin C (Zitrusfrüchte, Früchte und Fruchtsäfte, Salat und leicht gekochte Gemüse oder supplementiertes Vitamin C)	Phytate (Cerealien, Weizenkeime, Gemüse, Nüsse, Erdnussbutter, Samen, Kleie, Sojaprodukte, Sojaprotein)
Peptide aus partiell verdaulichem Muskelgewebe fördern sowohl die Absorption des Häm- wie des freien Eisens (Rind, Lamm, Schwein, Geflügel, Fisch, Leber usw.)	Oxalat (Spinat)
Gegärte Lebensmittel (tiefer pH) wie z.B. Sauerkraut	Polyphenolverbindungen (Schwarztee und Kaffee, Kräutertee, Kakao, Rotwein, einige Gewürze wie z.B. Oregano)
Organische Säuren (z.B. Malat, Citrat in Zitrus- und anderen Früchten)	Peptide aus partiell verdaulichem pflanzlichen Proteinen (Sojaproteinisolat und Sojaprodukte) sowie Eialbumin und Casein.
Möglicherweise Alkohol und Vitamin A, β -Karotin	Calcium inhibiert sowohl die Absorption des Häm- wie des freien Eisens. Aber sehr schwacher Inhibitor, untergeordnete Bedeutung
	Diverse divalente Ionen (spielt vermutlich nur eine bedeutende Rolle, wenn Supplemente im Spiel sind)

Tabelle 1: Absorptionsfördernde (Enhancer) und -hemmende (Inhibitoren) Substanzen, die die Bioverfügbarkeit, hauptsächlich des freien Eisens, beeinflussen können [9, 22, 41, 106, 110, 117, 118, 127, 181, 228–231].

[117], wobei Milch auch aus diesem Gesichtspunkt als problemlos beurteilt wird [9]. Aber auch noch andere Legumino-seproteine wirken inhibitorisch [119]. Andererseits ist schon lange bekannt, dass Muskelgewebe eine positive Wirkung auf die Absorption des freien Eisens hat. Dieser Effekt von Rind, Lamm, Geflügel, Fisch, Schwein, Leber usw. scheint auf den hohen Cysteingehalt zurückführbar zu sein, wobei die SH-Reste das Fe^{3+} zu Fe^{2+} reduzieren können. Jedenfalls verschwindet der Effekt dieser Fleischlieferanten, wenn die Cysteinreste vor dem Essen oxidiert werden [117, 136, 137].

Zu einem gewissen Grad kann der Körper auf eine schlechte Bioverfügbarkeit reagieren und die Absorption hinaufregulieren oder bei einer guten Bioverfügbarkeit herunterregulieren, womit sich langfristig der Unterschied zwischen Ernährungsweisen mit gut oder schlecht bioverfügbarem Eisen zwar verkleinert, aber doch nicht verschwindet [138, 139].

3.3 Gesunde Inhibitoren?

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass die im vorhergehenden Kapitel behandelten Inhibitoren nicht pauschal als «schädlich» abgestempelt werden dürfen. Phytinsäure, Polyphenole und viele andere organische Verbindungen gehören in die Klasse der sekundären Pflanzenstoffe. Die gesundheitlich relevanten Aspekte dieser Nahrungsbestandteile sind bisher nur unzureichend bekannt. Es ist aber unbestritten, dass diese Stoffe mit ihren antioxidativen und antikanzerogenen Wirkung für die Gesundheit wichtig sind [140]. Gerade die Polyphenole zeigen u.a. diese Wirkung. Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, die sekundären Pflanzenstoffe und ihre vielfältigen Wirkungsweisen weiter zu behandeln, aber die Verknüpfung mit diesem Thema soll hier erwähnt sein. Denn praktisch immer ist es problematisch, eine Substanz nur aus einem Gesichtspunkt zu beurteilen. So wurde beispielsweise auch besprochen, dass sich das Vitamin C positiv auf die Absorption von Eisen auswirkt. Gleichzeitig scheint Vitamin C aber die Absorption von Kupfer zu beeinträchtigen, insbesondere wenn es in pharmakologischen Mengen über rund 500 mg/d eingenommen wird [93, 94, 141, 142]. Man dreht sich also irgendwie im Kreis. Eine gesunde, ausgewogene Ernährung bringt eine Vielzahl von Wechselwirkungen mit sich, die in ihrer Gesamtheit die Bedürfnisse des gesunden Organismus abdecken sollten. Risiken entstehen häufig dann, wenn eine einseitige Ernährung oder Supplemente dieses Gleichgewicht stören.

3.4 Eisenversorgung und Bedarf bei Athleten

Weil Frauen durchschnittlich einen tieferen Energiebedarf haben, ist rein statistisch schon weniger Eisen in der Nahrung, währenddem ihr Bedarf grösser ist als bei den Männern. Dazu können weitere Risikofaktoren kommen, wie beispielsweise eine vegetarische Ernährungsweise. Damit wird das gut bioverfügbare Häm-eisen umgangen. Hinzu kommt, dass das vielfach als Proteinersatz konsumierte Sojaprotein bezüglich der Eisenaufnahme inhibitorisch wirkt [117]. Eine bei Frauen in vielen Sportarten zu beobachtende, selbstauferlegte energiereduzierte Diät verschärft das Problem für diese Population noch mehr. Die Energieaufnahme in gewissen Sportarten liegt deutlich unter dem Energiebedarf der Durchschnittsbevölkerung. Dass speziell Frauen ihren Eisenbedarf über die Nahrung häufig nicht abdecken [16, 41, 143] ist daher nicht verwunderlich. Der Eisenbedarf für verschiedene Sportarten wurde bisher nicht bestimmt. Aber die Werte dürften variabel sein, wie im Folgenden diskutiert wird.

Gemäss dem 4. Schweizerischen Ernährungsbericht ist die Eisenzufuhr für Frauen und Männer durchschnittlich zwar gedeckt [144]. Allerdings stützt sich diese Beurteilung nur auf Verbrauchswerte und auf die Durchschnittsbevölkerung. Eine amerikanische Untersuchung ermittelte für Frauen einen Median bei der Eisenaufnahme von rund 11–12 mg/d [145]. Dies würde bedeuten, dass ein Grossteil der Frauen die Zufuhrempfehlungen nicht erreicht. Weil davon ausgegangen werden muss, dass Sportler/innen teilweise einen höheren Eisenbedarf haben können, wird die Situation

für Frauen zusätzlich heikel. Der tägliche Eisenverlust bei Ultraausdauerathleten wird von 1.5–1.7 mg bei Männern auf bis zu 2.3 mg bei Frauen geschätzt [146, 147]. Bei einer angemessenen durchschnittlichen Bioverfügbarkeit von 10% ergibt das einen Bedarf von bis zu 23 mg/d. Höhere Bedarfswerte bzw. eine schlechtere Eisenversorgung haben Schumacher et al. [21] hauptsächlich bei Läufern, aber nicht bei Radfahrern gefunden. Aus dem Vergleich verschiedener Sportarten wurde geschlossen, dass Ausdauerbelastungen an sich keinen höheren Eisenbedarf bedingen, wenn man mit Kraftsportarten oder Sportarten mit verschiedenen Belastungsarten vergleicht [21]. Aus dem Vergleich unter verschiedenen Ausdauersportarten wurde jedoch geschlossen, dass die mechanisch-traumatische Komponente des Rennens insbesondere an der Fusssohle (foot-strike hemolysis) oder durch explosive Muskelkontraktionen (Laufen, Schläge) eine erhöhte Zerstörung von Erythrozyten mit sich bringt. So wurden reduzierte Haptoglobinwerte hauptsächlich bei Läufern, nicht aber bei Radfahrern gefunden. Die erhöhte Hämolyse bedeutet zwar noch nicht direkt einen höheren Eisenverlust, da das freiwerdende Hämoglobin durch das Haptoglobin gebunden und in der Leber rezykliert wird. Trotzdem wurde bei Läufern im Vergleich mit Radfahrern ein deutlich schlechterer Eisenstatus gefunden [21]. Auch Ehn et al. [148] fanden bei Langstreckenläufern in einer Studie mit Radioeisen einen täglichen Eisenverlust im Bereich von 2 mg. Diese Athletenpopulation dürfte daher tatsächlich einen höheren Eisenbedarf haben. In der Studie von Schumacher et al. [21] wurden (logischerweise) nur Nichtsportler sowie Athleten vom Hobby-sportler bis zum internationalen Profi berücksichtigt, die nicht supplementieren.

Für die meisten Sportarten dürfte der Eisenbedarf im Bereich der oder höchstens leicht über den allgemeinen Empfehlungen liegen [41]. Ausdauerläufer könnten über eine sinnvolle Ernährungsweise selbst einen erhöhten Eisen- oder allgemeinen Mineralstoffbedarf decken, da die wesentlich höhere Energieaufnahme nicht einmal eine höhere Nährstoffdichte der Nahrung verlangt [149]. Doch genau aus diesem Gesichtspunkt werden viele Frauen den Eisenbedarf nicht decken, wenn oder weil sie sich selber eine energiereduzierte Diät auferlegen – eine nicht wenig verbreitete Untugend unter gewissen Athletenpopulationen. Es sollte daher auch erwähnt sein, dass eine zu tiefe Energieaufnahme die Leistungsfähigkeit zusätzlich und unabhängig von einem Eisenmangel beeinträchtigt [150]. Es wird ein hoher Anteil an Vegetariern unter Athleten mit Amenorrhoe beschrieben [151, 152], und Lloyd et al. [153] fanden eine höhere Verbreitung von unregelmässigen Menstruationszyklen unter vegetarischen Athletinnen, auch wenn sich diese im Gewicht nicht unterschieden von den Nichtvegetarierinnen. Eine vegetarische Ernährung ist zwar kein Risikofaktor für die Female Athlete Triad (Essstörung – Amenorrhoe – Osteoporose), kann aber zu einem Faktor werden, wenn eine Athletin wegen ihrer vegetarischen Ernährung eine Amenorrhoe zeigt [154].

Erhöhte Eisenverluste im Sport ergeben sich beispielsweise über zusätzliche Schweissverluste, gastrointestinale Blutungen (insbesondere bei Langstreckenläufern) oder andere stumpfe oder offene Verletzungen mit entsprechenden Blutverlusten. Blutungen im Gastrointestinaltrakt stellen hauptsächlich bei Läufern einen bedeutenden Faktor bzgl. Eisenverlust dar [22, 155]. Die meisten Läsionen werden dem Magen und dem Colon zugeschrieben [16]. Der Blutverlust kann mehrere ml/d erreichen und damit eine negative Eisenbilanz induzieren [22, 156]. Ein nicht unbedeutendes Problem und Ursache von Magenschleimhautentzündungen (Gastritis) unter Athleten stellt der verbreitete Konsum von NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) dar [16]. Wie häufig/intensiv die Blutungen im Gastrointestinaltrakt sind, hängt von Faktoren wie Intensität, Dauer, schockartige Einwirkungen auf Organe sowie dem erwähnten NSAID-Gebrauch ab [22].

Wie bedeutend die Eisenverluste über den Schweiss sind, ist umstritten. Die berichteten Verluste liegen im Bereich von 22,5 $\mu\text{g/l}$ [157] bis 400 $\mu\text{g/l}$ [22], wobei die letztgenannte Zahl vermutlich zu hoch ist. Die meisten Autoren berichten Werte deutlich unter 100 $\mu\text{g/l}$ [157–159]. Übereinstimmender ist die Beobachtung, dass die Eisenkonzentration invers mit der Zeit und der

Schweissrate korreliert, was einen gewissen Eisenkonservierungsmechanismus vermuten lässt [158, 160, 161]. Schweissverluste sind anderen Effekten wahrscheinlich untergeordnet [16], und gastrointestinale Blutungen dürften die Hauptursache des erhöhten Bedarfs bei Läufern sein [156].

Nicht zu unterschätzen ist das Risiko, dass das Training an sich bzw. die damit verbundenen Umstände mit der Eisenaufnahme interagieren können. Die Essgewohnheiten können wegen des Trainings verändert sein bzw. müssen um das Training herum angepasst werden. Das trifft je mehr zu, desto grösser der Trainingsumfang ist, der mehrere Einheiten pro Tag umfassen kann. Wenn dadurch die Zeit für das Essen knapp wird, wird vielleicht eher auf schnell zubereitbare(n) Fastfood oder Fertiggerichte zurückgegriffen, was meistens nicht eine optimale Mikronährstoffversorgung gewährleistet. Fleisch wird manchmal wegen seiner längeren Verdauungszeit im Vergleich zu (protein-, fett- und faserarmen) kohlenhydratreichen Lebensmitteln vermieden, was aus Sicht der Eisenversorgung nicht ideal, mit dem Bestreben, gastrointestinale Probleme während der nachfolgenden Belastung zu vermeiden, aber verständlich ist. Die von Sportlern sinnvollerweise angestrebte kohlenhydratreiche Ernährung ist mit einer optimalen Eisenversorgung nicht immer ganz kompatibel, weshalb Ausdauerläufer den erhöhten Bedarf über die höhere Nahrungsmenge trotzdem nicht immer erreichen. Eine zu tiefe Eisenaufnahme, speziell von Hämeisen, gekoppelt mit einer schlechten Bioverfügbarkeit, wurde als verbreitete Ursache von Eisenmangel ausgemacht [162]. Zwei Faktoren also, die ohne Supplementgebrauch beeinflusst werden könnten. *Tabelle 2* fasst verschiedene Risikofaktoren für eine schlechte Eisenversorgung zusammen, wobei als grösste Risikofaktoren die vier Begriffe – weibliches Geschlecht, vegetarische Ernährung, tiefe Energieaufnahme und Langstreckenlauf – herausgehoben werden können.

-
- Weibliches Geschlecht (höherer Bedarf).
 - Fleischarme Ernährung bzw. Vegetarier.
 - Sportarten mit tiefer Energieaufnahme und betont ästhetischem Ausdruck wie Kunstturnen oder Eiskunstlauf usw.
 - Sportarten mit tiefer Energieaufnahme wegen Gewichtskategorien: Kampfsport, Rudern usw.
 - Ausdauersport, hauptsächlich Laufen.
 - Die hohe Verbreitung von Essstörungen speziell bei Frauen in Ausdauersportarten oder Kunstturnen und Eiskunstlauf.
 - Adoleszenz (wobei hier tiefe Eisenspeicher physiologisch normal bzw. fast unvermeidbar sind).
 - Tiefe Aufnahme von Vitamin C.
 - Tiefe Eisenaufnahme, gekoppelt mit einer schlechten Bioverfügbarkeit.
-

Tabelle 2: Risikofaktoren für tiefe Eisenspeicher [2, 16, 21, 41, 162].

3.5 Optimierung der Eisenaufnahme

Die wichtigsten Punkte, um die Eisenaufnahme zu optimieren, sind in *Tabelle 3* zusammengefasst. Wer ein hohes Risiko für einen schlechten Eisenstatus hat, sollte nicht nur darauf achten, dass in der Nahrung genügend Eisen vorhanden ist, sondern dass auch dessen Bioverfügbarkeit möglichst hoch ist. Insbesondere Frauen in Ausdauer- oder ästhetischen Sportarten, die sich gleichzeitig fleischarm ernähren, dürften ohne durchdachte Ernährung ein hohes Risiko haben, nicht genügend Eisen aufzunehmen. Obwohl in Zusammenhang mit Eisen immer wieder auf die Risiken einer vegetarischen Ernährung aufmerksam gemacht wird, soll hier bemerkt werden, dass eine abwechslungsreiche und gut durchdachte vegetarische Ernährungsweise mit erfolgreichem Sport absolut vereinbar ist, jedoch auch keine leistungsbestimmenden Vorteile bringen dürfte [163]. Das grundsätzliche Problem besteht darin, dass die Forschung der letzten Jahrzehnte, die sich mit vegetarischer Ernährung befasste, praktisch ausschliesslich den Gesundheitsaspekt berücksichtigt hat. Bezüglich sportlicher Leistungsfähigkeit gibt es praktisch keine Forschungsergebnisse, wohl aber «popular» und «anecdotal» Überzeugungen und Hypothesen im Überfluss [154].

Allerdings sollte das «gut durchdacht» nicht auf die leichte Schulter genommen werden, denn eine vegetarische Ernährung ist zu einem gewissen Grad eine einseitige Ernährung, und daraus ergeben sich gewisse Problempunkte, insbesondere für den Leistungssportler [154]. Mögliche problematische Nährstoffe bei einer vegetarischen Ernährung sind hauptsächlich Eisen und Zink [164, 165], aber auch das Protein und Kreatin, die Vitamine B12, B2, D sowie Calcium, wenn keine Milchprodukte gegessen werden [154, 164, 166–170]. Die Beurteilungen variieren allerdings. Die allgemeinen Zufuhrempfehlungen können über eine vegetarische Diät grundsätzlich abgedeckt werden [171], es gibt aber praktisch keine diesbezüglichen Beurteilungen, wie es im Zusammenhang mit einem allenfalls erhöhten Bedarf für gewisse Mikronährstoffe im Sport aussieht. Die allgemeinen Empfehlungen bei einer vegetarischen Ernährung sind für die Durchschnittspopulation und nicht für Athleten formuliert [154]. Eine Ernährung mit Fleisch dürfte sich bezüglich Eisenstatus tendenziell vorteilhafter auswirken als eine vegetarische Ernährung [172, 173]. Haddad et al. [167] fanden tiefere Ferritinwerte bei Veganern (kein Fleisch und keine Milchprodukte) trotz höherer Eisenaufnahme gegenüber Nichtvegetariern, was über eine schlechte Bioverfügbarkeit erklärbar ist.

Eisen ist in einer grossen Palette von Nahrungsmitteln vorhanden. Die mit Abstand besten Eisenlieferanten stellen Leber und rotes Fleisch dar. Die Fleischfarbe ist ein guter Indikator für den Eisengehalt: je röter, desto mehr Myoglobin (das Eisen enthaltende Pigment) und damit mehr Eisen. Leber hat einen so hohen Eisengehalt, weil sie Eisen speichert. Bei Lyle et al. [174] war ein tägliches «Fleischsupplement» von rund 115–170 g bzgl. Ferritinstatus sogar effizienter als 50 mg Eisen pro Tag (als Eisensulfat). Da Getreideprodukte quantitativ in wesentlich grösseren Mengen verzehrt werden, stellen sie trotz ihres gegenüber Fleisch tieferen Eisengehalts einen substanziellen Eisenlieferanten dar. Besonders Frühstückscerealien sind häufig zusätzlich eisenangereichert. Vollkornbrot enthält fast doppelt so viel Eisen wie Weissbrot, wobei das vermehrte Vorkommen von Phytaten die Bioverfügbarkeit wieder reduziert. Ein Glas Orangensaft kann dieser Hemmung aber bereits deutlich entgegenwirken [114]. Apfelsaft scheint nicht weniger geeignet als der Saft von Zitrusfrüchten bezüglich der Absorption von Eisen aus einer Mahlzeit [175]. Auch kleine Fleischmengen (>50 g) können die Eisenabsorption aus phytatreichen Lebensmitteln verbessern [176]. Leguminosen sind gute Eisenquellen, die gleichzeitig Inhibitoren enthalten (Phytate und Sojapeptide). Trockenfrüchte, Mais oder grünes Gemüse wie Broccoli sind gute Eisenquellen mit tiefem Phytatgehalt [41].

Etwas anders sieht die Situation aus, wenn man den Eisengehalt pro Energieeinheit betrachtet. Den mit Abstand höchsten Eisengehalt pro Energieeinheit findet man in Gemüse, gefolgt von Getreide- und Fleischprodukten. Extrem schlecht schneiden diesbezüglich Pizza und Fastfood-Snacks wie Chips, Pommes frites oder Popcorn ab [9]. Auch Bier und Softdrinks enthalten praktisch kein Eisen, währenddem sie sehr viel Energie liefern und damit bezüglich Eisenzufuhr als sehr ungünstig zu beurteilen sind. Gerade beim Gemüse kann eine sinnvolle Auswahl, Zubereitung oder Kombination mit günstigen anderen Nahrungsmitteln die Absorption des pro Energieeinheit reichlich vorhandenen Eisens günstig beeinflussen. Dem gut organisierten Vegetarier steht in diesem Zusammenhang ein wesentliches Potenzial zur Verfügung. Es dürfte aber auch offensichtlich sein, dass es gar nicht möglich ist, den gesamten Energiebedarf über Nahrungsmittel mit einer so tiefen Energiedichte wie Gemüse zu decken, insbesondere, wenn man einen hohen Energieumsatz hat wie z.B. im Ausdauersport.

Um die Bioverfügbarkeit, speziell des freien Eisens, zu verbessern, kann der zeitgleiche Konsum von Lebensmitteln wie Tee (Polyphenole), Kaffee (Polyphenole) oder übermässige Mengen Kleie (Phytate) vermieden werden. Gleichzeitig kann eine kleine Fleischportion oder eine Vitamin-C-haltige Beilage (beispielsweise etwas Fleisch oder frischer Salat auf das Sandwich oder ein Orangensaft/eine Frucht zum Frühstück) die Eisenabsorption wesentlich verbessern. Ob ein Frühstück mit Tee (Reduktion um über die Hälfte) oder Orangensaft (bis 2,5-fache Erhöhung) konsumiert wird, hat einen deutlichen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit

des Eisens [177]. Hauptsächlich bei einem schlechten Eisenstatus (wenn also die homöostatische Regulation bereits am Limit ist) wurde eine negative Korrelation zwischen Teekonsum und Eisenstatus gefunden [178], und es wird empfohlen, in diesem Fall keinen Tee zu Mahlzeiten zu trinken und nach dem Essen mindestens eine Stunde zu warten [179]. Bei einem guten Eisenstatus wird der Teekonsum aber als unbedeutend beurteilt [178, 179].

-
- Adäquate Energieaufnahme.
 - Regelmässiger Fleisch-, Geflügel- oder Fischkonsum (mind. drei bis vier Mal pro Woche).
 - Vermeiden, übermässig viele inhibitoryreiche Nahrungsmittel zu essen.
 - Möglichst häufig eine kleine Fleischbeilage oder eine Vitamin-C-reiche Beilage.
 - Statt Tee oder Kaffee ein Glas Orangensaft oder eine andere (Zitrus-)Frucht zum Frühstück. Je tiefer der Eisenstatus, desto wichtiger ist diese Massnahme.
 - Bei vegetarischer Ernährungsweise besonders auf eine hohe Eisenzufuhr und eisenreiche Lebensmittel wie grüne Gemüse und Leguminosen u.a. achten und evtl. eine Ernährungsberatung einholen.
 - Pflanzliche Nahrungsmittel mit hohem Phytatgehalt (z.B. Vollkornprodukte, vgl. übernächster Punkt) mit Vitamin-C-reichen Nahrungsmitteln kombinieren. Die Säuren in Zitrusfrüchten (Grapefruit, Zitrone, Orange, Limone usw.) erhöhen die Bioverfügbarkeit zusätzlich zum Vitamin C.
 - Mit Eisen angereicherte Frühstückscerealien verwenden.
 - Vollkornprodukte verwenden (besonders bei tiefer Energieaufnahme) und diese möglichst zusammen mit absorptionsfördernden Substanzen kombiniert essen. Der höhere Eisengehalt der Vollkornprodukte wiegt stärker, als der höhere Inhibitorygehalt. Zudem liefern Vollkornprodukte neben Eisen noch viele andere wertvolle Nährstoffe.
 - Grüne Gemüse sind eine gute Eisenquelle mit tiefem Phytatgehalt.
 - Eisensupplemente nur mit medizinischer Betreuung und niemals prophylaktisch einnehmen.
-

Tabelle 3: Mögliche Massnahmen, um die Eisenaufnahme und -absorption zu optimieren.

3.6 Supplemente: Nutzen und Risiken – das Upper Limit

Risiken von Supplementen

Jahrelang hat man sich hauptsächlich um das Problem des Eisenmangels gekümmert. Heute drängt aber zunehmend auch die Risikoseite einer übermässigen Eisenzufuhr in den Vordergrund, und die Vermutung wächst, dass hohe Eisenspeicher mit verschiedenen pathologischen Prozessen einhergehen [180, 181]. So trägt denn auch ein kürzlich erschienener Reviewartikel den Titel «Iron Supplementation in Athletes – First Do No Harm» [26].

Neben der Unterversorgung gibt es auch eine Überversorgung, und es wurden bereits für viele Elemente sogenannte «Upper Limits» (UL) definiert. Der UL ist die maximale tägliche Zufuhr eines Nährstoffs, bei der im Allgemeinen noch nicht mit einem erhöhten Risiko für gesundheitliche Nebenwirkungen gerechnet werden muss [6]. Allgemein wird der UL mit der normalen Ernährung nicht erreicht. Über Supplemente kann ein UL jedoch problemlos überschritten werden.

Eisen hat die Fähigkeit, einfache Elektronen zu akzeptieren und wieder freizugeben und zwischen dem Fe²⁺- und Fe³⁺-Zustand zu wechseln. Diese Redoxeigenschaft macht Eisen zu einer zentralen und wichtigen Komponente von sauerstoffbindenden Molekülen und von vielen Enzymen. Genau diese Eigenschaft ist aber auch für seine Toxizität verantwortlich, indem die Bildung freier Radikale wie dem HO·, H₂O₂ oder ·O₂ ebenfalls katalysiert wird. Diese Radikale greifen die Zellmembran, Proteine und die DNA an [1, 182]. Es kann daher nicht erstaunen, dass ein übermässiger Eisenkonsum möglicherweise auch Nebeneffekte haben kann.

Eine Eisensupplementierung sollte nicht routinemässig und nie ohne medizinische Betreuung durchgeführt werden [16, 22]. Zu viele Nebeneffekte durch falsche Dosierungen oder Missbrauch sind möglich. Viele Athleten nehmen aber selbstständig Eisenpräparate ein. Im Schweizer Spitzensport ist Eisen einer der am

stärksten überdosierten Mineralstoffe [143]. 30% der Frauen und 11% der Männer wiesen eine Eisenzufuhr auf, die über dem UL lag [143]. Mit dieser übermässigen Eisenzufuhr wird das Risiko von negativen gesundheitlichen Effekten aber erhöht. Bei normal versorgten Individuen ist eine Eisensupplementierung sogar potenziell gefährlich, weshalb eine flächendeckende Supplementierung mit Eisen klar abgelehnt wird [16]. Prophylaktische Eisensupplementierungen sind auch aus leistungsdiagnostischer Sicht nicht sinnvoll [21].

Eine Selbstmedikation ohne medizinische Begleitung birgt u.a. das nicht unerhebliche Risiko, eine Hämochromatose bzw. einen pathologischen Eisenoverload zu entwickeln. Zwei wichtige Mutationen im HFE-Gen auf dem Chromosom 6 sind bekannt: die Mutationen C282Y und H63D. Über 80% aller Patienten mit Hämochromatose sind homozygote Träger der Mutation C282Y. In Nordeuropa sind rund 1 in 200 bis 400 Personen von einer erbten Hämochromatose betroffen [183, 184]. Rund 1 aus 150 bis 200 Personen ist homozygot für die Mutation C282Y [185, 186] und rund 1 aus 10 Personen ist heterozygot [182]. Die Mutation C282Y ist eine «Loss of function»-Mutation [182], und möglicherweise ist eine Überexprimierung des DMT1 für die Eisenüberladung verantwortlich [187, 188]. Diese Individuen sind vermutlich einfach nicht in der Lage, die Absorption herunterzuregulieren. Die Eisenabsorption kann bis zu vier Mal höher sein als bei normalen Individuen [1]. Damit kann auch jede zusätzliche Eisenmenge in der Nahrung den Overload beschleunigen. Das weite Spektrum des Krankheitsbildes unter den homo- und heterozygoten Trägern der Mutation C282Y weist darauf hin, dass noch andere Gene und Umwelt- sowie eben Ernährungsfaktoren die phänotypische Ausprägung bzw. die Geschwindigkeit des Eisenoverloads beeinflussen [182, 184].

Die Krankheit ist durch eine Eisenakkumulation in verschiedenen Organen, gefolgt von Organschäden und -ausfall, gekennzeichnet [189]. Lebererkrankungen und -krebs, Kardiomyopathie oder Diabetes und ein früher Tod können die Folgen sein [182, 190]. Eine Supplementierung besonders der homozygoten Individuen ist gefährlich. Aber auch Heterozygote sollten nicht supplementiert werden [30]. Diese Patienten zeigen jedoch erhöhte Eisenparameter und würden daher unter medizinischer Betreuung gar nie supplementiert [30, 191–193].

Wie gefährlich ein hoher Eisenkonsum für genetisch nicht Prädestinierte sein könnte, ist nach wie vor in Diskussion [181]. Möglicherweise kann eine jahrelange exzessive Eisenaufnahme bei jeder Person zu einem Eisenoverload führen [139, 181, 194, 195], obwohl die Eisenabsorption beim Gesunden grundsätzlich herunterreguliert wird, wenn die Eisenspeicher ansteigen. Hohe Eisenspeicher (Ferritin >300 µg/l bzw. >200 µg/l für Männer bzw. Frauen) werden mit einem erhöhten Risiko für verschiedene chronische Krankheiten, sowie einem allgemein erhöhten Krebsrisiko in Verbindung gebracht [139, 196–199]. Erhöhter oxidativer Stress [200] oder ein Zusammenhang zwischen einer hohen Eisenaufnahme oder Ferritinwerten und Parkinson oder anderen neurodegenerativen Krankheiten [201–203] wird ebenfalls diskutiert. Je mehr nicht absorbiertes Eisen in den Dickdarm gelangt, desto höher wird die Belastung mit freien Radikalen, die zu Mucosaschäden und Dickdarmkrebs führen können [203]. 19 mg elementares Eisen pro Tag über zwei Wochen können die Konzentration von freiem Eisen in den Fäzes um den Faktor 5 und die freien Radikale um 40% erhöhen [204]. Die genaue Bedeutung der oxidativen Eigenschaften von Eisen in der Krebsentwicklung ist allerdings immer noch in Diskussion [181, 199, 203, 205].

Relativ widersprüchlich sind die Resultate in Beziehung mit kardiovaskulären oder koronaren Erkrankungen [197, 206–215]. Zusammenfassend könnte dazu aber ein Kommentar von Schümann et al. [216] zitiert werden, den sie 2002 im Zusammenhang mit der Definition des UL gemacht haben:

«Although presently available data are not sufficient to definitely establish a causal relation between high dietary iron intake and increased risk of cardiovascular diseases, the evidence pointing to this hazard has become too strong to be ignored.»

Dosierung von Eisensupplementen

Wenn einmal ein Eisenmangel diagnostiziert ist, sollten unbedingt auch die Gründe dafür evaluiert werden [16], da sonst nur eine Symptombehandlung vorgenommen wird. Aufgrund der vielen Nebenwirkungen von Eisensupplementen sollte eine chronische Supplementierung wenn möglich verhindert werden. Quellen von gastrointestinalen oder anderen hohen Blutverlusten sollten genauso evaluiert werden wie mögliche andere Ursachen (als Eisen), die Parameter wie das Hämoglobin beeinträchtigen können [16]. Eine Ernährungsintervention könnte zu einer langfristigen Verbesserung bzw. Stabilisierung des Eisenstatus beitragen und sollte daher ebenfalls eingeleitet werden – sofern der Sportler dazu Bereitschaft zeigt.

Eine Supplementierung erfolgt heute meistens mit Dosierungen im Bereich 80–100 mg/d über einige Wochen bis einige Monate bei schwerem Eisenmangel und wird abgebrochen, wenn das Serumferritin wieder im normalen Bereich liegt [41]. Der UL für Eisen liegt aber bei rund 45 mg/d [6]. Es ist daher zu überdenken, ob die allgemein verwendeten Dosierungen nicht eher zu hoch sind. Zudem müssen Eisensupplemente nicht unbedingt auf nüchternen Magen eingenommen werden, sondern können zur besseren Verträglichkeit auch zu Mahlzeiten genommen werden. Dann ist allerdings die Enhancer- und Inhibitorenkonzentration relativ wichtig. Hinton et al. [62], Brutsaert et al. [64] oder Brownlie et al. [42] verwendeten in ihren Studien lediglich 16 bis 20 mg elementares Eisen pro Tag in Form von FeSO₄, das zur besseren Verträglichkeit zusammen mit günstigen Nahrungsmitteln gegessen wurde. Damit wurde eine entscheidende Verbesserung des Eisenstatus erreicht. Diese Eisenmenge liegt deutlich unter dem UL und weit von der aus biologischer Sicht «brachialen» Methode von 80–100 mg/d entfernt. Auch Makrides et al. [217] erzielten mit lediglich 20 mg/d bei schwangeren Frauen (Situation mit erhöhtem Eisenbedarf) gute Resultate bezüglich Eisenstatus, wobei weder negative Einflüsse auf den Zinkstatus noch gastrointestinale Probleme gefunden wurden. 60–120 mg/d müssen bezüglich Eisen nicht besser sein als 30 mg/d, bringen aber deutlich mehr Nebeneffekt mit sich [217]. Bereits wenn täglich 18 mg Eisen supplementiert werden, kann das Zink im Blut um ein Drittel abgesenkt werden [218]. Hohe Eisendosierungen sollten höchstens in «Notfallsituationen» verwendet werden. Wenn eine Athletin anämisch geworden ist, könnte eine möglichst hohe Eisenzufuhr vorübergehend ein notwendiges Übel sein, um die Situation möglichst schnell wieder zu normalisieren. Solange eine Intervention medizinisch überwacht wird, sind kurzfristig Supplementationen, auch über dem UL, nicht unbedingt abzulehnen [6].

Eisensupplemente müssen nicht zwingend täglich genommen werden. Erstmals wurde 1943 das sogenannte Mucosablock-Phänomen beschrieben. Dabei geht es darum, dass eine Eisengabe die Absorption einer nachfolgenden Dosis reduzieren kann [182, 219]. Selbst bei 30 mg Eisen wurde ein Einfluss auf eine 24 Stunden später nachfolgende Eisengabe gefunden [220]. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die vorausgehende Supplementation die Mucosazelle «sättigen» könnte. So fanden Frazer et al. [219] eine schnelle Abnahme der DMT1-Expression als Antwort auf eine Eisengabe. Die intrazelluläre Eisenkonzentration wurde als strenger Regulator der Eisenabsorption ausgemacht.

Im Zusammenhang mit dem Effekt des Mucosablocks, aber auch mit den Nebeneffekten von Eisensupplementen, wurden wöchentliche statt tägliche Supplementierungen diskutiert. Agarwal et al. [221] befanden wöchentliche Einnahmen als gleich effektiv wie tägliche, wobei es bei einem wöchentlichen Verabreichungsschema etwas länger ging, bis die gleichen Effekte gefunden wurden. Andere Autoren befanden zweimal wöchentliche Eisengaben gegenüber täglichen eindeutig überlegen, wobei viel weniger Nebeneffekte auftraten bei nicht unterschiedbaren Effekten auf die hämatologischen Parameter [222, 223]. In eine ähnliche Richtung gehen die Beobachtungen von Ekström et al. [224] bei anämischen Frauen. 2 x 60 mg Eisen an einem einzigen Tag pro Woche hatte während einer 12-wöchigen Supplementierungsphase denselben Effekt auf den Hämoglobinanstieg wie täglich 60 mg Eisen. Der Unterschied zeigte sich jedoch darin, dass der Anstieg bei der

täglichen Supplementierung am Anfang etwas schneller war. Unter der Subgruppe mit einem initialen Hämoglobinwert von <115 g/l ergab sich mit der täglichen Supplementierung allerdings auch ein gesamthaft signifikant höherer Hämoglobinanstieg. Interessant an dieser Studie war, dass einerseits die Compliance Pille für Pille überprüft wurde (was nicht alle Studien gewährleisten) und andererseits die Effektivität (Einfluss auf Hämoglobin) pro Tablette evaluiert wurde. Dabei erwiesen sich die beiden Verabreichungsmethoden zumindest für die ersten 15 Pillen (à 60 mg Fe) als äquivalent, was gegen einen Mucosablock spricht. Interessant war jedoch die Beobachtung, dass ab einer gewissen totalen Eisenmenge (2400 mg Fe) ein maximaler Effekt auf die Hämoglobinantwort erreicht wurde. Bei 100% Compliance hatten bei der täglichen Supplementierung über 12 Wochen praktisch die Hälfte der Eisengaben keinen Effekt. Die totale Eisenmenge wurde als verantwortlicher Parameter determiniert und weniger die Zeitdauer der Supplementierung. Eine ähnliche kritische totale Eisenmenge (1800 mg) wurde auch in einer anderen Studie von Ekström et al. [225] beschrieben, um einen maximalen Effekt auf das Hämoglobin zu finden. Die üblichen internationalen Empfehlungen für eine Eisensupplementierung wurden daher als deutlich zu hoch eingestuft. Es wird auch eine mögliche Eisenintervention vorgeschlagen, bei der zuerst über tägliche hohe Eisenmengen ein schneller Effekt hervorgerufen werden kann und eine anschließende tiefe (wöchentliche) Menge, um die Effekte beizubehalten [224]. Nicht nur Ekström et al. [224] fordern ein Überdenken der heutigen Routinesupplementationen mit hohen Dosierungen [217, 224, 225].

Von der Methode, das Eisen auf den leeren Magen zu nehmen, sollte heute abgeraten werden. Wenn es zu den Mahlzeiten genommen wird, können Nebeneffekte vermieden werden [6], und mehrere Studien konnten selbst mit minimalen Eisenmengen (≤20 mg/d), die zu den Mahlzeiten genommen wurden, zeigen, dass das Eisen seine Effekte hat [42, 62, 64, 217]. Selbst wenn damit kurzfristig möglicherweise nicht ganz der maximale Effekt erreicht wird, könnte die höhere Compliance (weil weniger Komplikationen) den Behandlungserfolg verbessern. Wird Eisen mit Nahrungsmitteln kombiniert, scheint auch der Effekt auf die Zinkabsorption zu verschwinden [6, 93, 226, 227]. Wer längerfristig eine Eisenzufuhr (inkl. Nahrungseisen) von deutlich über 20 mg und trotzdem Probleme mit dem Eisen hat, sollte weniger eine höhere Eisenzufuhr in Betracht ziehen als vielmehr primär einmal möglichen Absorptionsproblemen oder einer ungünstigen Ernährungsweise nachgehen.

Schlussfolgerungen

Grundsätzlich kann der Eisenbedarf in jeder Sportart mit der normalen Ernährung abgedeckt werden. Trotzdem können Supplemente in verschiedenen Situationen notwendig und nützlich sein. Gleichzeitig sind die heutigen Empfehlungen zur Supplementierung aber eher als zu hoch einzustufen. Langfristige Supplementationen sollten unbedingt unter dem UL von 45 mg/d liegen, und ein wöchentlicher oder zweimal wöchentlicher Einnahmerhythmus sollte diskutiert werden. Das Eisen sollte zu den Mahlzeiten und nicht auf leeren Magen eingenommen werden.

Bereits ab 50 mg Eisen pro Tag kommen gastrointestinale Probleme verbreitet vor [6]. Da besonders Langstreckenläufer gelegentlich von solchen Problemen betroffen sind, dürfte eine unnötige Eisensupplementierung zumindest nicht zur Verbesserung der Situation beitragen. Wann immer eine Supplementierung vorgenommen wird, sollten die diskutierten möglichen Nebeneffekte mitberücksichtigt werden.

Korrespondenzadresse:

Samuel Mettler, INW Ernährungsbiologie ETH Zentrum – LFH A2, 8092 Zürich, Tel. 01 632 73 84, E-Mail: samuel.mettler@lgke.ch

Literaturverzeichnis

- 1 Lieu P.T., Heiskala M., Peterson P.A., Yang Y.: The roles of iron in health and disease. *Mol. Aspects. Med.* 2001; 22: 1–87.
- 2 Tobin B., Beard J.L.: Iron. In: Wolinsky I, Driskell JA, eds. *Sports Nutrition: Vitamins and Trace Elements*. Boca Raton: CRC Press 1997: 137–55.
- 3 Rosenthal A.M.: WHO names top 10 health risks. *Environ. Health. Perspect.* 2003; 111: A456 (abstr).
- 4 Petrides P.E.: Spurenelemente. In: Löffler & Petrides, ed. *Biochemie & Pathobiochemie*. Heidelberg Berlin: Springer 2003.
- 5 Eichner E.R.: Minerals: Iron. In: Maughan R.J., ed. *Nutrition in Sport*. Oxford: Blackwell Science 2000.
- 6 IOM (Institute of Medicine): *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, ...* Washington D.C.: National Academy Press, 2001.
- 7 Conrad M.E., Umbreit J.N.: Pathways of iron absorption. *Blood. Cells. Mol. Dis.* 2002; 29: 336–55.
- 8 Green R.: Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1293.
- 9 Fairbanks V.F.: Iron in Medicin and Nutrition. In: Shils M.E., Olson J.A., Shike M., Ross A.C., eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins 1999.
- 10 Conrad M.E., Umbreit J.N.: Iron absorption and transport-an update. *Am. J. Hematol.* 2000; 64: 287–98.
- 11 Linder M.C., Zerounian N.R., Moriya M., Malpe R.: Iron and copper homeostasis and intestinal absorption using the Caco2 cell model. *Biomaterials* 2003; 16: 145–60.
- 12 Andrews N.C.: Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. *Nat. Rev. Genet.* 2000; 1: 208–17.
- 13 Andrews N.C.: Intestinal iron absorption: current concepts circa 2000. *Dig. Liver. Dis.* 2000; 32: 56–61.
- 14 Rehner D., Daniel H.: Der Gastrointestinaltrakt – Vermittler zwischen Aussen- und Innenwelt des Organismus. In: Rehner D., Daniel H., eds. *Biochemie der Ernährung*. Heidelberg Berlin: Spektrum 2002.
- 15 Conrad M.E., Umbreit J.N., Moore E.G. et al.: Separate pathways for cellular uptake of ferric and ferrous iron. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2000; 279: G767–G774.
- 16 Shaskey D.J., Green G.A.: Sports haematology. *Sports. Med.* 2000; 29: 27–38.
- 17 DeRuisseau K.C., Roberts L.M., Kushnick M.R., Evans A.M., Austin K., Haymes E.M.: Iron status of young males and females performing weight-training exercise. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2004; 36: 241–8.
- 18 Brun J.F., Bouchahda C., Chaze D., Benhaddad A.A., Micallef J.P., Mercier J.: The paradox of hematocrit in exercise physiology: which is the «normal» range from an hemorheologist's viewpoint? *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2000; 22: 287–303.
- 19 Weight L.M., Klein M., Noakes T.D., Jacobs P.: «Sports anemia»-a real or apparent phenomenon in endurance-trained athletes? *Int. J. Sports. Med.* 1992; 13: 344–7.
- 20 Bartsch P., Mairbaurl H., Friedmann B.: Pseudoanämie durch Sport. *Ther. Umsch.* 1998; 55: 251–5.
- 21 Schumacher Y.O., Schmid A., Grathwohl D., Bultermann D., Berg A.: Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2002; 34: 869–75.
- 22 Chatard J.C., Mujika I., Guy C., Lacour J.R.: Anaemia and iron deficiency in athletes. Practical recommendations for treatment. *Sports. Med.* 1999; 27: 229–40.
- 23 Bartsch P., Mairbaurl H., Friedmann B.: [Pseudo-anemia caused by sports]. *Ther. Umsch.* 1998; 55: 251–5.
- 24 Hegenauer J., Strause L., Saltman P., Dann D., White J., Green R.: Transitory hematologic effects of moderate exercise are not influenced by iron supplementation. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1983; 52: 57–61.
- 25 Magnusson B., Hallberg L., Rossander L., Swolin B.: Iron metabolism and «sports anemia». II. A hematological comparison of elite runners and control subjects. *Acta. Med. Scand.* 1984; 216: 157–64.
- 26 Zoller H., Vogel W.: Iron supplementation in athletes-first do no harm. *Nutrition* 2004; 20: 615–9.
- 27 Convertino V.A.: Blood volume: its adaptation to endurance training. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1991; 23: 1338–48.
- 28 Baynes R.D.: Assessment of iron status. *Clin. Biochem.* 1996; 29: 209–15.
- 29 Cook J.D.: Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin. Hematol.* 1982; 19: 6–18.
- 30 Nielsen P., Nachtigall D.: Iron supplementation in athletes. Current recommendations. *Sports. Med.* 1998; 26: 207–16.
- 31 Simek M., Remkova A., Kratochvilova H.: Serum transferrin receptor in diagnosis of iron deficiency. *Bratisl. Lek. Listy* 2002; 103: 449–53.
- 32 Akesson A., Bjellerup P., Berglund M., Bremme K., Vahter M.: Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68: 1241–6.
- 33 Rucker L., Hinz K., Holland K., Gunga H.C., Vogelgesang J., Kiese-wetter H.: Influence of endurance exercise (triathlon) on circulating transferrin receptors and other indicators of iron status in female athletes. *Clin. Lab.* 2002; 48: 307–12.
- 34 Ferguson B.J., Skikne B.S., Simpson K.M., Baynes R.D., Cook J.D.: Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J. Lab. Clin. Med.* 1992; 119: 385–90.
- 35 Malczewska J., Blach W., Stupnicki R.: The effects of physical exercise on the concentrations of ferritin and transferrin receptor in plasma of female judoists. *Int. J. Sports. Med.* 2000; 21: 175–9.
- 36 Qian Z.M., Xiao D.S., Tang P.L., Yao F.Y., Liao Q.K.: Increased expression of transferrin receptor on membrane of erythroblasts in strenuously exercised rats. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 523–9.
- 37 Hambidge M.: Biomarkers of trace mineral intake and status. *J. Nutr.* 2003; 133 Suppl. 3: 948S–55S.
- 38 Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A.: Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052–7.
- 39 Olivares M., Walter T., Cook J.D., Hertrampf E., Pizarro F.: Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 1191–5.
- 40 Beguin Y.: Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin. Chim. Acta* 2003; 329: 9–22.
- 41 Deakin V.: Iron depletion in athletes. In: Burke L., Deakin V., eds. *Clinical Sports Nutrition*. Roseville NSW: McGraw-Hill 2000: 273–311.
- 42 Brownlie T., Utermohlen V., Hinton P.S., Giordano C., Haas J.D.: Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75: 734–42.
- 43 Brownlie T., Utermohlen V., Hinton P.S., Haas J.D.: Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 437–43.
- 44 Brugnara C.: Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin. Chem.* 2003; 49: 1573–8.
- 45 North M., Dallalio G., Donath A.S., Melink R., Means R.T. Jr.: Serum transferrin receptor levels in patients undergoing evaluation of iron stores: correlation with other parameters and observed versus predicted results. *Clin. Lab. Haematol.* 1997; 19: 93–7.
- 46 Pettersson T., Kivivuori S.M., Siimes M.A.: Is serum transferrin receptor useful for detecting iron-deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33: 740–4.
- 47 Murray-Kolb L.E., Beard J.L., Joseph L.J., Davey S.L., Evans W.J., Campbell W.W.: Resistance training affects iron status in older men and women. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* 2001; 11: 287–98.
- 48 Stupnicki R., Malczewska J., Milde K., Hackney A.C.: Day to day variability in the transferrin receptor/ferritin index in female athletes. *Br. J. Sports. Med.* 2003; 37: 267–9.
- 49 Birkeland K.J., Stray-Gundersen J., Hemmersbach P., Hallen J., Haug E., Bahr R.: Effect of rhEPO administration on serum levels of sTfR and cycling performance. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2000; 32: 1238–43.
- 50 Fleming D.J., Jacques P.F., Massaro J.M., D'Agostino R.B., Sr., Wilson P.W., Wood R.J.: Aspirin intake and the use of serum ferritin as a measure of iron status. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74: 219–26.
- 51 Hulthen L., Lindstedt G., Lundberg P.A., Hallberg L.: Effect of a mild infection on serum ferritin concentration—clinical and epidemiological implications. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998; 52: 376–9.
- 52 Fallon K.E., Fallon S.K., Boston T.: The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br. J. Sports. Med.* 2001; 35: 170–3.
- 53 Horton S., Levin C.: Commentary on «evidence that iron deficiency anemia causes reduced work capacity». *J. Nutr.* 2001; 131: 691S–6S.
- 54 Beard J.L.: Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J. Nutr.* 2001; 131: 568S–79S.
- 55 Haas J.D., Brownlie T.: Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J. Nutr.* 2001; 131: 676S–88S.
- 56 Dallman P.R.: Manifestations of iron deficiency. *Semin. Hematol.* 1982; 19: 19–30.
- 57 Lamanca J.J., Haymes E.M.: Effects of iron repletion on VO₂max, endurance, and blood lactate in women. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1993; 25: 1386–92.

- 58 Beard J., Tobin B.: Iron status and exercise. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 594S–7S.
- 59 Davies K.J., Maguire J.J., Brooks G.A., Dallman P.R., Packer L.: Muscle mitochondrial bioenergetics, oxygen supply, and work capacity during dietary iron deficiency and repletion. *Am. J. Physiol.* 1982; 242: E418–E427.
- 60 Davies K.J., Donovan C.M., Refino C.J., Brooks G.A., Packer L., Dallman P.R.: Distinguishing effects of anemia and muscle iron deficiency on exercise bioenergetics in the rat. *Am. J. Physiol.* 1984; 246: E535–E543.
- 61 Zhu Y.I., Haas J.D.: Iron depletion without anemia and physical performance in young women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 66: 334–41.
- 62 Hinton P.S., Giordano C., Brownlie T., Haas J.D.: Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1103–11.
- 63 Zhu Y.I., Haas J.D.: Response of serum transferrin receptor to iron supplementation in iron-depleted, nonanemic women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 67: 271–5.
- 64 Brutsaert T.D., Hernandez-Cordero S., Rivera J., Viola T., Hughes G., Haas J.D.: Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 441–8.
- 65 Clarkson P.M.: Minerals: exercise performance and supplementation in athletes. *J. Sports. Sci.* 1991; 9 Spec. No: 91–116.
- 66 Newhouse I.J., Clement D.B., Taunton J.E., McKenzie D.C.: The effects of prelatent/latent iron deficiency on physical work capacity. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1989; 21: 263–8.
- 67 Finch C.A., Miller L.R., Inamdar A.R., Person R., Seiler K., Mackler B.: Iron deficiency in the rat. Physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. *J. Clin. Invest.* 1976; 58: 447–53.
- 68 Celsing F., Blomstrand E., Werner B., Pihlstedt P., Ekblom B.: Effects of iron deficiency on endurance and muscle enzyme activity in man. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1986; 18: 156–61.
- 69 Klingshirn L.A., Pate R.R., Bourque S.P., Davis J.M., Sargent R.G.: Effect of iron supplementation on endurance capacity in iron-depleted female runners. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1992; 24: 819–24.
- 70 Fogelholm M., Jaakkola L., Lampisjarvi T.: Effects of iron supplementation in female athletes with low serum ferritin concentration. *Int. J. Sports. Med.* 1992; 13: 158–62.
- 71 Gropper S.S., Bader-Crowe D.M., McAnulty L.S., White B.D., Keith R.E.: Non-anemic iron depletion, oral iron supplementation and indices of copper status in college-aged females. *J. Am. Coll. Nutr.* 2002; 21: 545–52.
- 72 Maughan R.J.: Role of micronutrients in sport and physical activity. *Br. Med. Bull.* 1999; 55: 683–90.
- 73 Zhu Y.I., Haas J.D.: Altered metabolic response of iron-depleted nonanemic women during a 15-km time trial. *J. Appl. Physiol.* 1998; 84: 1768–75.
- 74 Rowland T.W., Deisroth M.B., Green G.M., Kelleher J.F.: The effect of iron therapy on the exercise capacity of nonanemic iron-deficient adolescent runners. *Am. J. Dis. Child* 1988; 142: 165–9.
- 75 Cowell B.S., Rosenbloom C.A., Skinner R., Summers S.H.: Policies on screening female athletes for iron deficiency in NCAA division I-A institutions. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* 2003; 13: 277–85.
- 76 Berglund B.: High-altitude training. Aspects of haematological adaptation. *Sports. Med.* 1992; 14: 289–303.
- 77 Fishman S.M., Christian P., West K.P.: The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. *Public. Health. Nutr.* 2000; 3: 125–50.
- 78 van den Broek N.R., Letsky E.A.: Etiology of anemia in pregnancy in south Malawi. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 247S–56S.
- 79 Powers H.J.: Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 1352–60.
- 80 Farina M., Lara F.S., Brandao R., Jacques R., Rocha J.B.: Effects of aluminum sulfate on erythropoiesis in rats. *Toxicol. Lett.* 2002; 132: 131–9.
- 81 Neiva T.J., Benedetti A.L., Tanaka S.M., Santos J.J., D'Amico E.A.: Determination of serum aluminum, platelet aggregation and lipid peroxidation in hemodialyzed patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2002; 35: 345–50.
- 82 Hein M.S.: Copper deficiency anemia and nephrosis in zinc-toxicity: a case report. *S.D.J. Med.* 2003; 56: 143–7.
- 83 Horiguchi H., Kayama F., Oguma E., Willmore W.G., Hradecky P., Bunn H.F.: Cadmium and platinum suppression of erythropoietin production in cell culture: clinical implications. *Blood* 2000; 96: 3743–7.
- 84 Bagchi D., Stohs S.J., Downs B.W., Bagchi M., Preuss H.G.: Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium. *Toxicology* 2002; 180: 5–22.
- 85 Mittal S.K.: Environmental lead hazard to children. *ICCW. News. Bull.* 1992; 40: 37–8.
- 86 Bannon I., Portnoy M.E., Olivi L., Lees P.S., Culotta V.C., Bressler J.P.: Uptake of lead and iron by divalent metal transporter 1 in yeast and mammalian cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 295: 978–84.
- 87 Akesson A., Stal P., Vahter M.: Phlebotomy increases cadmium uptake in hemochromatosis. *Environ. Health. Perspect.* 2000; 108: 289–91.
- 88 Ballatori N.: Transport of toxic metals by molecular mimicry. *Environ. Health. Perspect.* 2002; 110 Suppl. 5: 689–94.
- 89 Goyer R.A.: Nutrition and metal toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 61: 646S–50S.
- 90 Bressler J.P., Olivi L., Cheong J.H., Kim Y., Bannona D.: Divalent metal transporter 1 in lead and cadmium transport. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004; 1012: 142–52.
- 91 Choi J.W., Kim S.K.: Association between blood lead concentrations and body iron status in children. *Arch. Dis. Child* 2003; 88: 791–2.
- 92 Peraza M.A., Ayala-Fierro F., Barber D.S., Casarez E., Rael L.T.: Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environ. Health. Perspect.* 1998; 106 Suppl. 1: 203–16.
- 93 Sandstrom B.: Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br. J. Nutr.* 2001; 85 Suppl 2: S181–S185.
- 94 Schwenk T.L., Costley C.D.: When food becomes a drug: nonanabolic nutritional supplement use in athletes. *Am. J. Sports. Med.* 2002; 30: 907–16.
- 95 Broun E.R., Greist A., Tricot G., Hoffman R.: Excessive zinc ingestion. A reversible cause of sideroblastic anemia and bone marrow depression. *JAMA* 1990; 264: 1441–3.
- 96 Hoogenraad T.U., Dekker A.W., van den Hamer C.J.: Copper responsive anemia, induced by oral zinc therapy in a patient with acrodermatitis enteropathica. *Sci. Total. Environ.* 1985; 42: 37–43.
- 97 Fischer P.W., Giroux A., L'Abbe M.R.: Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984; 40: 743–6.
- 98 Yadrick M.K., Kenney M.A., Winterfeldt E.A.: Iron, copper, and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989; 49: 145–50.
- 99 Rossander-Hulten L., Brune M., Sandstrom B., Lonnerdal B., Hallberg L.: Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 54: 152–6.
- 100 Finley J.W.: Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 37–43.
- 101 Lind T., Lonnerdal B., Stenlund H. et al.: A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 883–90.
- 102 Gyorffy E.J., Chan H.: Copper deficiency and microcytic anemia resulting from prolonged ingestion of over-the-counter zinc. *Am. J. Gastroenterol.* 1992; 87: 1054–5.
- 103 Hoffman H.N., Phylly R.L., Fleming C.R.: Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology* 1988; 94: 508–12.
- 104 Arija V., Salas J., Fernandez-Ballart J., Marti-Henneberg C.: Iron deficiency risk in children: discrepancy between dietary and biochemical assessments. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1990; 60: 150–5.
- 105 Hulten L., Gramatkovski E., Glerup A., Hallberg L.: Iron absorption from the whole diet. Relation to meal composition, iron requirements and iron stores. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1995; 49: 794–808.
- 106 Hallberg L., Hulthen L.: Perspectives on iron absorption. *Blood. Cells. Mol. Dis.* 2002; 29: 562–73.
- 107 Annibale B., Capurso G., Delle F.G.: The stomach and iron deficiency anaemia: a forgotten link. *Dig. Liver. Dis.* 2003; 35: 288–95.
- 108 Boontaveeyuwat N., Klunklin S.: The heme iron content of urban and rural Thai diets. *J. Med. Assoc. Thai.* 2001; 84: 1131–6.
- 109 Rangan A.M., Ho R.W.L., Blight G.D., Binns C.W.: Haem iron content of Australian meats and fish. *Food. Aust.* 1997; 49: 508–11.
- 110 Hallberg L., Brune M., Rossander L.: Effect of ascorbic acid on iron absorption from different types of meals. Studies with ascorbic-acid-rich foods and synthetic ascorbic acid given in different amounts with different meals. *Hum. Nutr. Appl. Nutr.* 1986; 40: 97–113.

- 111 Diaz M., Rosado J.L., Allen L.H., Abrams S., Garcia O.P.: The efficacy of a local ascorbic acid-rich food in improving iron absorption from Mexican diets: a field study using stable isotopes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 436–40.
- 112 Cook J.D., Monsen E.R.: Vitamin C, the common cold, and iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 1977; 30: 235–41.
- 113 Davidsson L.: Approaches to improve iron bioavailability from complementary foods. *J. Nutr.* 2003; 133: 1560S–2S.
- 114 Hallberg L., Brune M., Rossander L.: Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989; 49: 140–4.
- 115 Cook J.D., Reddy M.B.: Effect of ascorbic acid intake on non-heme iron absorption from a complete diet. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 93–8.
- 116 Garcia O.P., Diaz M., Rosado J.L., Allen L.H.: Ascorbic acid from lime juice does not improve the iron status of iron-deficient women in rural Mexico. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 267–73.
- 117 Hurrell R.F.: Bioavailability of iron. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1997; 51 Suppl. 1: S4–S8.
- 118 Garcia-Casal M.N., Layrisse M.: [Dietary iron absorption. Role of vitamin A]. *Arch. Latinoam. Nutr.* 1998; 48: 191–6.
- 119 Macfarlane B.J., Baynes R.D., Bothwell T.H., Schmidt U., Mayet F., Friedman B.M.: Effect of lupines, a protein-rich legume, on iron absorption. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1988; 42: 683–7.
- 120 Hurrell R.F.: Influence of vegetable protein sources on trace element and mineral bioavailability. *J. Nutr.* 2003; 133: 2973S–7S.
- 121 Lynch S.R., Dassenko S.A., Cook J.D., Juillerat M.A., Hurrell R.F.: Inhibitory effect of a soybean-protein—related moiety on iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 60: 567–72.
- 122 Hurrell R.F., Reddy M.B., Juillerat M.A., Cook J.D.: Degradation of phytic acid in cereal porridges improves iron absorption by human subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 1213–9.
- 123 Bohn T., Davidsson L., Walczyk T., Hurrell R.F.: Phytic acid added to white-wheat bread inhibits fractional apparent magnesium absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 418–23.
- 124 Brune M., Rossander L., Hallberg L.: Iron absorption and phenolic compounds: importance of different phenolic structures. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1989; 43: 547–57.
- 125 Layrisse M., Garcia-Casal M.N., Solano L. et al.: Iron bioavailability in humans from breakfasts enriched with iron bis-glycine chelate, phytates and polyphenols. *J. Nutr.* 2000; 130: 2195–9.
- 126 Bezwoda W.R., Torrance J.D., Bothwell T.H., Macphail A.P., Graham B., Mills W.: Iron absorption from red and white wines. *Scand. J. Haematol.* 1985; 34: 121–7.
- 127 Sokoll L.J., Dawson-Hughes B.: Calcium supplementation and plasma ferritin concentrations in premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 56: 1045–8.
- 128 Kamp F., Jandel D., Hoenicke I. et al.: Bioavailability of iron, zinc, folate, and vitamin C in the IRIS multi-micronutrient supplement: effect of combination with a milk-based cornstarch porridge. *Food. Nutr. Bull.* 2003; 24: S20–S26.
- 129 Roughead Z.K., Zito C.A., Hunt J.R.: Initial uptake and absorption of nonheme iron and absorption of heme iron in humans are unaffected by the addition of calcium as cheese to a meal with high iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 419–25.
- 130 van de Vijver L.P., Kardinaal A.F., Charzewska J. et al.: Calcium intake is weakly but consistently negatively associated with iron status in girls and women in six European countries. *J. Nutr.* 1999; 129: 963–8.
- 131 Minihane A.M., Fairweather-Tait S.J.: Effect of calcium supplementation on daily nonheme-iron absorption and long-term iron status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68: 96–102.
- 132 Kalkwarf H.J., Harrast S.D.: Effects of calcium supplementation and lactation on iron status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 67: 1244–9.
- 133 Ilich-Ernst J.Z., McKenna A.A., Badenhop N.E. et al.: Iron status, menarche, and calcium supplementation in adolescent girls. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68: 880–7.
- 134 Yan L., Prentice A., Dibba B., Jarjou L.M., Stirling D.M., Fairweather-Tait S.: The effect of long-term calcium supplementation on indices of iron, zinc and magnesium status in lactating Gambian women. *Br. J. Nutr.* 1996; 76: 821–31.
- 135 Kerr D., Karim K., Bennell K.: Bone, exercise, nutrition and menstrual disturbances. In: Burke L., Deakin V., eds. *Clinical Sports Nutrition*. Roseville NSW: McGraw-Hill 2000.
- 136 Taylor P.G., Martinez-Torres C., Romano E.L., Layrisse M.: The effect of cysteine-containing peptides released during meat digestion on iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 43: 68–71.
- 137 Martinez-Torres C., Romano E., Layrisse M.: Effect of cysteine on iron absorption in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 322–7.
- 138 Hunt J.R., Roughead Z.K.: Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 94–102.
- 139 Fleming D.J., Tucker K.L., Jacques P.F., Dallal G.E., Wilson P.W., Wood R.J.: Dietary factors associated with the risk of high iron stores in the elderly Framingham Heart Study cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 1375–84.
- 140 Heber D., Bowerman S.: Applying science to changing dietary patterns. *J. Nutr.* 2001; 131: 3078S–81S.
- 141 Jacob R.A., Skala J.H., Omaye S.T., Turnlund J.R.: Effect of varying ascorbic acid intakes on copper absorption and ceruloplasmin levels of young men. *J. Nutr.* 1987; 117: 2109–15.
- 142 Finley E.B., Cerklewski F.L.: Influence of ascorbic acid supplementation on copper status in young adult men. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 37: 553–6.
- 143 Colombani P.C., Mannhart C.: Energie- und Nährstoffaufnahme im Schweizer Spitzensport – eine erste Bestandsaufnahme zu Beginn des zweiten Jahrtausends. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie* 2003; 51: 7–15.
- 144 BAG, OFSP, UFSP, and SFOPH.: *Vierter Schweizerischer Ernährungsbericht*. 1998.
- 145 Ervin R.B., Wang C.Y., Wright J.D., Kennedy-Stephenson J.: Dietary intake of selected minerals for the United States population: 1999–2000. *Adv. Data* 2004; 1–5.
- 146 Haymes E.M., Lamanca J.J.: Iron loss in runners during exercise. Implications and recommendations. *Sports. Med.* 1989; 7: 277–85.
- 147 Weaver C.M., Rajaram S.: Exercise and iron status. *J. Nutr.* 1992; 122: 782–7.
- 148 Ehn L., Carlmark B., Hoglund S.: Iron status in athletes involved in intense physical activity. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1980; 12: 61–4.
- 149 Steinbaugh M.: Nutritional needs of female athletes. *Clin. Sports. Med.* 1984; 3: 649–70.
- 150 Mann S.K., Kaur S., Bains K.: Iron and energy supplementation improves the physical work capacity of female college students. *Food. Nutr. Bull.* 2002; 23: 57–64.
- 151 Brooks S.M., Sanborn C.F., Albrecht B.H., Wagner W.W., Jr.: Diet in athletic amenorrhoea. *Lancet* 1984; 1: 559–60.
- 152 Slavin J., Lutter J., Cushman S.: Amenorrhoea in vegetarian athletes. *Lancet* 1984; 1: 1474–5.
- 153 Lloyd T., Schaeffer J.M., Walker M.A., Demers L.M.: Urinary hormonal concentrations and spinal bone densities of premenopausal vegetarian and nonvegetarian women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 54: 1005–10.
- 154 Berning J.A.: *The Vegetarian Athlete*. In: Maughan R.J., ed. *Nutrition in Sport*. Oxford: Blackwell Science 2000: 442–56.
- 155 Nickerson H.J., Holubets M.C., Weiler B.R., Haas R.G., Schwartz S., Ellefson M.E.: Causes of iron deficiency in adolescent athletes. *J. Pediatr.* 1989; 114: 657–63.
- 156 Nachtigall D., Nielsen P., Fischer R., Engelhardt R., Gabbe E.E.: Iron deficiency in distance runners. A reinvestigation using Fe-labelling and non-invasive liver iron quantification. *Int. J. Sports. Med.* 1996; 17: 473–9.
- 157 Brune M., Magnusson B., Persson H., Hallberg L.: Iron losses in sweat. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 43: 438–43.
- 158 Lamanca J.J., Haymes E.M., Daly J.A., Moffatt R.J., Waller M.F.: Sweat iron loss of male and female runners during exercise. *Int. J. Sports. Med.* 1988; 9: 52–5.
- 159 Seiler D., Nagel D., Franz H., Hellstern P., Leitzmann C., Jung K.: Effects of long-distance running on iron metabolism and hematological parameters. *Int. J. Sports. Med.* 1989; 10: 357–62.
- 160 Waller M.F., Haymes E.M.: The effects of heat and exercise on sweat iron loss. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1996; 28: 197–203.
- 161 DeRuisseau K.C., Cheuvront S.N., Haymes E.M., Sharp R.G.: Sweat iron and zinc losses during prolonged exercise. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* 2002; 12: 428–37.
- 162 Malczewska J., Raczyński G., Stupnicki R.: Iron status in female endurance athletes and in non-athletes. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* 2000; 10: 260–76.

- 163 Nieman D.C.: Physical fitness and vegetarian diets: is there a relation? *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 570S–5S.
- 164 Hunt J.R.: Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 633S–9S.
- 165 Manore M.M.: Dietary recommendations and athletic menstrual dysfunction. *Sports. Med.* 2002; 32: 887–901.
- 166 Murphy S.P., Allen L.H.: Nutritional importance of animal source foods. *J. Nutr.* 2003; 133: 3932S–5S.
- 167 Haddad E.H., Berk L.S., Kettering J.D., Hubbard R.W., Peters W.R.: Dietary intake and biochemical, hematologic, and immune status of vegans compared with nonvegetarians. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 586S–93S.
- 168 Weaver C.M., Proulx W.R., Heaney R.: Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 543S–8S.
- 169 American Dietetic Association, Dietitians of Canada.: Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J. Am. Diet. Assoc.* 2003; 103: 748–65.
- 170 Maughan R.J.: Creatine supplementation and exercise performance. *Int. J. Sport. Nutr.* 1995; 5: 94–101.
- 171 Janelle K.C., Barr S.J.: Nutrient intakes and eating behavior scores of vegetarian and nonvegetarian women. *J. Am. Diet. Assoc.* 1995; 95: 180–6, 189, quiz.
- 172 Wells A.M., Haub M.D., Fluckey J., Williams D.K., Chernoff R., Campbell W.W.: Comparisons of vegetarian and beef-containing diets on hematological indexes and iron stores during a period of resistive training in older men. *J. Am. Diet. Assoc.* 2003; 103: 594–601.
- 173 Fogelholm M.: Dairy products, meat and sports performance. *Sports. Med.* 2003; 33: 615–31.
- 174 Lyle R.M., Weaver C.M., Sedlock D.A., Rajaram S., Martin B., Melby C.L.: Iron status in exercising women: the effect of oral iron therapy vs increased consumption of muscle foods. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 56: 1049–55.
- 175 Shah M., Griffin I.J., Lifschitz C.H., Abrams S.A.: Effect of orange and apple juices on iron absorption in children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2003; 157: 1232–6.
- 176 Baech S.B., Hansen M., Bukhave K. et al.: Nonheme-iron absorption from a phytate-rich meal is increased by the addition of small amounts of pork meat. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 173–9.
- 177 Rossander L., Hallberg L., Bjorn-Rasmussen E.: Absorption of iron from breakfast meals. *Am. J. Clin. Nutr.* 1979; 32: 2484–9.
- 178 Temme E.H., Van Hoydonck P.G.: Tea consumption and iron status. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002; 56: 379–86.
- 179 Nelson M., Poulter J.: Impact of tea drinking on iron status in the UK: a review. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2004; 17: 43–54.
- 180 Beard J.: Dietary iron intakes and elevated iron stores in the elderly: is it time to abandon the set-point hypothesis of regulation of iron absorption? *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 1189–90.
- 181 Heath A.L., Fairweather-Tait S.J.: Health implications of iron overload: the role of diet and genotype. *Nutr. Rev.* 2003; 61: 45–62.
- 182 Andrews N.C.: Iron metabolism: iron deficiency and iron overload. *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.* 2000; 1: 75–98.
- 183 Feder J.N., Gnirke A., Thomas W. et al.: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat. Genet.* 1996; 13: 399–408.
- 184 Pietrangelo A.: Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2383–97.
- 185 Jackson H.A., Carter K., Darke C. et al.: HFE mutations, iron deficiency and overload in 10,500 blood donors. *Br. J. Haematol.* 2001; 114: 474–84.
- 186 Olynyk J.K., Cullen D.J., Aquilina S., Rossi E., Summerville L., Powell L.W.: A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 718–24.
- 187 Griffiths W.J., Sly W.S., Cox T.M.: Intestinal iron uptake determined by divalent metal transporter is enhanced in HFE-deficient mice with hemochromatosis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1420–9.
- 188 Stuart K.A., Anderson G.J., Frazer D.M. et al.: Duodenal expression of iron transport molecules in untreated haemochromatosis subjects. *Gut* 2003; 52: 953–9.
- 189 De Gobbi M., Daraio F., Oberkanins C. et al.: Analysis of HFE and TFR2 mutations in selected blood donors with biochemical parameters of iron overload. *Haematologica* 2003; 88: 396–401.
- 190 Yang Q., McDonnell S.M., Khoury M.J., Cono J., Parrish R.G.: Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992: an analysis of Multiple-Cause Mortality Data. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129: 946–53.
- 191 Raddatz D., Legler T., Lynen R., Addicks N., Ramadori G.: HFE genotype and parameters of iron metabolism in German first-time blood donors – evidence for an increased transferrin saturation in C282Y heterozygotes. *Z. Gastroenterol.* 2003; 41: 1069–76.
- 192 Hellerbrand C., Poppl A., Hartmann A., Scholmerich J., Lock G.: HFE C282Y heterozygosity in hepatocellular carcinoma: evidence for an increased prevalence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 1: 279–84.
- 193 Sanchez M., Villa M., Ingelmo M. et al.: Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. *J. Hepatol.* 2003; 38: 745–50.
- 194 Bothwell T.H., Charlton R.W.: A general approach to the problems of iron deficiency and iron overload in the population at large. *Semin. Hematol.* 1982; 19: 54–67.
- 195 Halliday J.W., Powell L.W.: Iron overload. *Semin. Hematol.* 1982; 19: 42–53.
- 196 Stevens R.G., Jones D.Y., Micozzi M.S., Taylor P.R.: Body iron stores and the risk of cancer. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1047–52.
- 197 Gurzau E.S., Neagu C., Gurzau A.E.: Essential metals—case study on iron. *Ecotoxicol. Environ. Saf* 2003; 56: 190–200.
- 198 Wu T., Sempos C.T., Freudenheim J.L., Muti P., Smit E.: Serum iron, copper and zinc concentrations and risk of cancer mortality in US adults. *Ann. Epidemiol.* 2004; 14: 195–201.
- 199 Deugnier Y.: Iron and liver cancer. *Alcohol* 2003; 30: 145–50.
- 200 Swain J.H., Alekel D.L., Dent S.B., Peterson C.T., Reddy M.B.: Iron indexes and total antioxidant status in response to soy protein intake in perimenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 165–71.
- 201 Powers K.M., Smith-Weller T., Franklin G.M., Longstreth W.T., Jr., Swanson P.D., Checkoway H.: Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology* 2003; 60: 1761–6.
- 202 Bartzokis G., Tishler T.A., Shin I.S., Lu P.H., Cummings J.L.: Brain ferritin iron as a risk factor for age at onset in neurodegenerative diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004; 1012: 224–36.
- 203 Reddy M.B., Clark L.: Iron, oxidative stress, and disease risk. *Nutr. Rev.* 2004; 62: 120–4.
- 204 Lund E.K., Wharf S.G., Fairweather-Tait S.J., Johnson I.T.: Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 250–5.
- 205 Huang X.: Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutat. Res.* 2003; 533: 153–71.
- 206 Salonen J.T., Nyyssonen K., Korpela H., Tuomilehto J., Seppanen R., Salonen R.: High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992; 86: 803–11.
- 207 Chau L.Y.: Iron and atherosclerosis. *Proc. Natl. Sci. Coun. Repub. China. B* 2000; 24: 151–5.
- 208 Sempos C.T.: Do body iron stores increase the risk of developing coronary heart disease? *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 501–3.
- 209 Ramakrishnan U., Kuklina E., Stein A.D.: Iron stores and cardiovascular disease risk factors in women of reproductive age in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 1256–60.
- 210 Kiechl S., Willeit J., Egger G., Poewe W., Oberhollenzer F.: Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1997; 96: 3300–7.
- 211 Ascherio A., Rimm E.B., Giovannucci E., Willett W.C., Stampfer M.J.: Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2001; 103: 52–7.
- 212 Armaganijan D., Batlouni M.: Serum ferritin levels and other indicators of organic iron as risk factors or markers in coronary artery disease. *Rev. Port. Cardiol.* 2003; 22: 185–95.
- 213 Moore M., Folsom A.R., Barnes R.W., Eckfeldt J.H.: No association between serum ferritin and asymptomatic carotid atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 141: 719–23.
- 214 Auer J., Rammer M., Berent R., Weber T., Lassnig E., Eber B.: Body iron stores and coronary atherosclerosis assessed by coronary angiography. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2002; 12: 285–90.
- 215 Sempos C.T., Looker A.C., Gillum R.F., Mcgee D.L., Vuong C.V., Johnson C.L.: Serum Ferritin and Death from all Causes and Cardiovascular Disease. The NHANES II Mortality Study. *Ann. Epidemiol.* 2000; 10: 441–8.

- 216 Schumann K., Borch-Johnsen B., Hentze M.W., Marx J.J.: Tolerable upper intakes for dietary iron set by the US Food and Nutrition Board. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 499–500.
- 217 Makrides M., Crowther C.A., Gibson R.A., Gibson R.S., Skeaff C.M.: Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 145–53.
- 218 Dawson E.B., Albers J., McGanity W.J.: Serum zinc changes due to iron supplementation in teen-age pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989; 50: 848–52.
- 219 Frazer D.M., Wilkins S.J., Becker E.M. et al.: A rapid decrease in the expression of DMT1 and Dcytb but not Ireg1 or hephaestin explains the mucosal block phenomenon of iron absorption. *Gut* 2003; 52: 340–6.
- 220 O'Neil-Cutting M.A., Crosby W.H.: Blocking of iron absorption by a preliminary oral dose of iron. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 489–91.
- 221 Agarwal K.N., Gomber S., Bisht H., Som M.: Anemia prophylaxis in adolescent school girls by weekly or daily iron-folate supplementation. *Indian. Pediatr.* 2003; 40: 296–301.
- 222 Shobha S., Sharada D.: Efficacy of twice weekly iron supplementation in anemic adolescent girls. *Indian. Pediatr.* 2003; 40: 1186–90.
- 223 Tivil B., Sipahi T., Gokce H., Akar N.: Effect of twice weekly versus daily iron treatment in Turkish children with iron deficiency anemia. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2003; 20: 319–26.
- 224 Ekstrom E.C., Hyder S.M., Chowdhury A.M. et al.: Efficacy and trial effectiveness of weekly and daily iron supplementation among pregnant women in rural Bangladesh: disentangling the issues. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 1392–400.
- 225 Ekstrom E.C., Kavishe F.P., Habicht J.P., Frongillo E.A. Jr., Rasmussen K.M., Hemed L.: Adherence to iron supplementation during pregnancy in Tanzania: determinants and hematologic consequences. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 64: 368–74.
- 226 Davidsson L., Almgren A., Sandstrom B., Hurrell R.F.: Zinc absorption in adult humans: the effect of iron fortification. *Br. J. Nutr.* 1995; 74: 417–25.
- 227 Sandstrom B., Davidsson L., Cederblad A., Lonnerdal B.: Oral iron, dietary ligands and zinc absorption. *J. Nutr.* 1985; 115: 411–4.
- 228 Walczyk T., Davidsson L., Rossander-Hulthen L., Hallberg L., Hurrell R.F.: No enhancing effect of vitamin A on iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 144–9.
- 229 Salovaara S., Sandberg A.S., Andlid T.: Combined impact of pH and organic acids on iron uptake by Caco-2 cells. *J. Agric. Food. Chem.* 2003; 51: 7820–4.
- 230 Garcia-Casal M.N., Layrisse M., Solano L. et al.: Vitamin A and beta-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J. Nutr.* 1998; 128: 646–50.
- 231 Layrisse M., Garcia-Casal M.N., Solano L. et al.: New property of vitamin A and beta-carotene on human iron absorption: effect on phytate and polyphenols as inhibitors of iron absorption. *Arch. Latinoam. Nutr.* 2000; 50: 243–8.